

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

Desarrollo de modelos predictivos de mortalidad y reingreso a corto plazo en pacientes ingresados por un primer episodio de insuficiencia cardíaca. Resultados del estudio multicéntrico PREDICE

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Ángel Torralba Morón

DIRECTORES

Juan Manuel Guerra Vales
Agustín Gómez de la Cámara

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina



**DESARROLLO DE MODELOS PREDICTIVOS DE
MORTALIDAD Y REINGRESO A CORTO PLAZO EN
PACIENTES INGRESADOS POR UN PRIMER EPISODIO
DE INSUFICIENCIA CARDÍACA. RESULTADOS DEL
ESTUDIO MULTICÉNTRICO PREDICE**

TESIS DOCTORAL

ÁNGEL TORRALBA MORÓN

DIRECTORES

Dr. JUAN MANUEL GUERRA VALES

Dr. AGUSTÍN GÓMEZ DE LA CÁMARA

MADRID, 2020

Dr. Juan Manuel Guerra Vales, Investigador del Instituto de Investigación Biomédica del Hospital Universitario 12 de Octubre (i+12). ExJefe de Sección de Medicina Interna en el Hospital Universitario 12 de Octubre. ExProfesor Asociado de Medicina en la Universidad Complutense de Madrid.

Dr. Agustín Gómez de la Cámara, Jefe de Sección del Instituto de Investigación Biomédica del Hospital Universitario 12 de Octubre (i+12). Profesor Asociado de Medicina en la Universidad Complutense de Madrid.

INFORMAMOS QUE:

D. Ángel Torralba Morón ha realizado bajo nuestra dirección los trabajos de investigación clínica correspondientes a su Tesis Doctoral, titulada "Desarrollo de modelos predictivos de mortalidad y reingreso a corto plazo en pacientes ingresados por un primer episodio de insuficiencia cardíaca. Resultados del estudio multicéntrico PREDICE".

Revisado el presente trabajo, consideramos que reúne los criterios de originalidad y calidad científica exigibles para optar al grado de Doctor.

Y para que conste a los efectos oportunos, firmamos el presente informe en Madrid, a 28 de octubre de 2019.



Dr. Juan Manuel Guerra Vales



Dr. Agustín Gómez de la Cámara

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina



**DESARROLLO DE MODELOS PREDICTIVOS DE
MORTALIDAD Y REINGRESO A CORTO PLAZO EN
PACIENTES INGRESADOS POR UN PRIMER EPISODIO
DE INSUFICIENCIA CARDÍACA. RESULTADOS DEL
ESTUDIO MULTICÉNTRICO PREDICE**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR PRESENTADA POR

D. ÁNGEL TORRALBA MORÓN

BAJO LA DIRECCIÓN DE LOS DOCTORES

D. JUAN MANUEL GUERRA VALES

Investigador del Instituto de Investigación Biomédica del Hospital Universitario 12 de Octubre. Médico especialista en Medicina Interna. Ex–Jefe de Sección de Medicina Interna en el Hospital Universitario 12 de Octubre. Ex–Profesor Asociado del Departamento de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid.

D. AGUSTÍN GÓMEZ DE LA CÁMARA

Jefe de Sección del Instituto de Investigación Biomédica del Hospital Universitario 12 de Octubre. Profesor Asociado del Departamento de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid.

AGRADECIMIENTOS

A mi madre y a mi padre. A mis hermanos. Porque sin vosotros, todo lo demás sería imposible.

A toda mi familia y a todos mis amigos y amigas. A todos los que han sido, son y serán mis compañeros de trabajo. Porque sin vosotros, todo lo demás no tendría sentido.

A David Lora Pablos. Gracias por tu paciencia, tus enseñanzas, tus consejos y tu apoyo. Gracias por tu tiempo, tu labor y tu dedicación. Gracias a ti, la estadística es ahora un laberinto un poco menos tortuoso.

A Agustín Gómez de la Cámara y al equipo que dirige. Gracias por vuestra ayuda. Gracias por facilitarme el acceso al campo de la investigación y a aquella información que yo no era capaz de obtener por mí mismo.

A Luis Rodolfo Collado Yurrita. El mejor compañero de viaje que el azar podía otorgarme para esta aventura.

A mi "chófer". Eres mi guía y el espejo en el que mirarme desde que comencé mi vida profesional. Eres una fuente inagotable de sabiduría y templanza. Me has enseñado a apreciar la importancia de la investigación como pilar fundamental para mantener una exquisita práctica clínica. Tu boli rojo siempre estará conmigo, para iluminarme el camino cuando este llegue a su parte más tenebrosa. Gracias Juan Manuel Guerra Vales.

DESARROLLO DE MODELOS PREDICTIVOS DE
MORTALIDAD Y REINGRESO A CORTO PLAZO
EN PACIENTES INGRESADOS POR UN PRIMER
EPISODIO DE INSUFICIENCIA CARDÍACA.
RESULTADOS DEL ESTUDIO MULTICÉNTRICO
PREDICE

ÍNDICE

ABREVIATURAS	10
RESUMEN	13
I. INTRODUCCIÓN	17
1. Insuficiencia Cardíaca (IC)	18
1.1 Definición y concepto	18
1.2 Clasificación	19
1.3 Epidemiología	25
1.4 Factores de riesgo	27
1.5 Etiología	30
1.5.1 Causas predisponentes de IC	30
1.5.2 Causas determinantes de IC	31
1.5.3 Causas precipitantes de IC	33
1.6 Fisiopatología	34
1.6.1 Fisiología cardíaca	34
1.6.2 Mecanismos de compensación neurohormonales	37
1.6.3 Remodelado cardíaco	40
1.7 Diagnóstico	42
1.7.1 Signos y síntomas de IC	42
1.7.2 Pruebas de laboratorio	43
1.7.3 Electrocardiograma	45
1.7.4 Radiografía de tórax	46
1.7.5 Ecocardiografía	46
1.7.6 Resonancia magnética cardíaca	48
1.7.7 Tomografía computarizada cardíaca	49
1.7.8 Técnicas de medicina nuclear	49
1.7.9 Coronariografía	50

1.7.10 Cateterismo cardíaco	51
1.7.11 Biopsia endomiocárdica	51
1.7.12 Pruebas genéticas	51
1.8 Tratamiento	52
1.8.1 Tratamiento farmacológico de la IC con FEVI reducida	53
1.8.2 Tratamiento no farmacológico de la IC con FEVI reducida	58
1.8.3 Tratamiento farmacológico de la IC con FEVI conservada	59
2. Valoración del pronóstico en insuficiencia cardíaca	59
2.1 Factores pronósticos en insuficiencia cardíaca	60
2.2 Modelos predictivos de mortalidad en insuficiencia cardíaca	67
2.3 Modelos predictivos de ingreso en insuficiencia cardíaca	72
2.4 Pronóstico en primer episodio de insuficiencia cardíaca	74
II. JUSTIFICACIÓN, ALCANCE, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	77
1. Justificación y alcance	78
2. Hipótesis	79
3. Objetivos	80
3.1 Objetivo principal	80
3.2 Objetivos secundarios	80
III. MATERIALES Y MÉTODOS	82
1. Diseño y participantes	83
2. Cálculo del tamaño muestral	84
3. Recogida y análisis de datos	84
4. Análisis estadístico	86
5. Consideraciones éticas	89
IV. RESULTADOS	90
1. Características demográficas y clínico-biológicas	91
1.1 Estratificación según reingreso a un mes	93

1.2 Estratificación según mortalidad a un mes	96
2. Pruebas complementarias y tratamiento	99
2.1 Estratificación según reingreso a un mes	100
2.2 Estratificación según mortalidad a un mes	101
3. Modelo predictivo de riesgo de reingreso a un mes	104
3.1 Identificación y selección de variables con mayor poder predictivo. Elaboración del modelo predictivo	104
3.2 Herramientas predictoras del riesgo	107
4. Modelo predictivo de riesgo de mortalidad a un mes	110
4.1 Identificación y selección de variables con mayor poder predictivo. Elaboración del modelo predictivo	110
4.2 Herramientas predictoras del riesgo	114
V. DISCUSIÓN	117
1. Características de la muestra de estudio	119
2. Modelos predictivos de reingreso	123
3. Modelos predictivos de mortalidad	127
4. Limitaciones del estudio	133
5. Aplicabilidad	135
VI. CONCLUSIONES	137
BIBLIOGRAFÍA	141
ANEXOS	180
Anexo 1: Cuaderno de recogida de datos. Estudio PREDICE	181
Anexo 2: Manual de apoyo para la cumplimentación del cuadernillo de recogida de datos. Estudio PREDICE	197
Anexo 3: Publicaciones asociadas a la Tesis Doctoral	203

GLOSARIO DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

ABVD: actividades básicas de la vida diaria

ACC: del inglés, American College of Cardiology

ADH: del inglés, antidiuretic hormone

AHA: del inglés, American Heart Association

ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina-II

ARM: antagonistas del receptor mineralocorticoideo

AT-I: angiotensina I

AT-II: angiotensina II

AVP: vasopresina

BNP: del inglés, brain natriuretic peptide

cHDL: del inglés, high density lipoprotein cholesterol

DE: desviación estándar

DM: diabetes mellitus

EC: enfermedad coronaria

ECG: electrocardiograma

ETE: ecocardiograma transesofágico

ETT: ecocardiograma transtorácico

ECV: enfermedad cardiovascular

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica

ERC: enfermedad renal crónica

FA: fibrilación auricular

FC: frecuencia cardíaca

FE: fracción de eyección

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo

FGe: filtrado glomerular estimado

FR: factor de riesgo

FRCV: factores de riesgo cardiovascular

GC: gasto cardíaco

GPC: guías de práctica clínica

HTA: hipertensión arterial

IC: insuficiencia cardíaca

ICrFE: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección del ventrículo izquierdo recuperada

IC-FEC: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección del ventrículo izquierdo conservada

IC-FER: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida

IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina

IMC: índice de masa corporal

LPM: latidos por minuto

NYHA: del inglés, New York Heart Association

PET: del inglés, positron emission tomography

ROC: del inglés, Receiver Operating Characteristic

SM: síndrome metabólico

SNS: sistema nervioso simpático

SPECT: del inglés, single-photon emission computed tomography

SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona

TAs: tensión arterial sistólica

TAd: tensión arterial diastólica

UCE: unidad de corta estancia

VI: ventrículo izquierdo

RESUMEN

La insuficiencia cardíaca (IC) es un problema de salud pública de primer orden. Es una enfermedad frecuente que deteriora la calidad de vida de los pacientes que la padecen, condiciona una elevada morbimortalidad y supone un elevado gasto sanitario. Durante décadas, se han desarrollado trabajos de investigación diseñados para identificar aquellos factores que influyen en el pronóstico de la IC. En los últimos años, la investigación se ha orientado a tratar de elaborar modelos predictivos de riesgo de reingreso y mortalidad en pacientes afectos de IC. Estos modelos se elaboran a partir de la combinación de diferentes factores de mal pronóstico previamente identificados en los pacientes con IC. El objetivo de este trabajo es diseñar modelos predictivos de riesgo de reingreso y mortalidad durante el primer mes de seguimiento en pacientes ingresados específicamente por un primer episodio de IC.

El estudio PREDICE incluye un total de 600 pacientes ingresados por un primer episodio de IC en tres hospitales españoles de tercer nivel. Para cada paciente incluido en el estudio se determinaron variables epidemiológicas, clínicas, analíticas, pruebas complementarias y tratamiento prescrito al alta. Se identificaron los factores con influencia pronóstica en cuanto a reingreso y mortalidad durante el primer mes de seguimiento. A partir de las variables clínica y estadísticamente

significativas, se diseñaron los modelos predictivos de riesgo de reingreso y mortalidad.

Durante el primer mes de seguimiento, registramos una tasa de reingreso del 7,5% y una tasa de mortalidad del 6,5%. El modelo predictivo de riesgo de reingreso se elaboró a partir de las cifras al ingreso de glucemia y filtrado glomerular estimado, la prescripción al alta de tratamiento con diuréticos de asa y la presencia de hipercolesterolemia como enfermedad concomitante. Su capacidad discriminativa, expresada como el área bajo la curva ROC, es de 0,70. El modelo predictivo de riesgo de mortalidad se elaboró a partir de la cifra al ingreso de filtrado glomerular estimado, la puntuación en el Índice de Charlson y la prescripción al alta de fármacos IECAs. Su capacidad discriminativa, expresada como el área bajo la curva ROC, es de 0,77. Generamos diversas herramientas diseñadas especialmente para facilitar el uso y aplicación de ambos modelos predictivos.

Los modelos predictivos diseñados suponen una aportación a la hora de poder estimar el riesgo de reingreso y mortalidad a corto plazo en pacientes que ingresan por un primer episodio de IC. Son modelos sencillos en su desarrollo y aplicación, mantienen una aceptable capacidad discriminativa y se complementan con una serie de

herramientas diseñadas especialmente para facilitar y fomentar su aplicación en la práctica clínica.

ABSTRACT

Heart failure (HF) is a major public health problem. It is a frequent disease that deteriorates the quality of life of those patients who suffer from it. This disease conditions a high morbidity and mortality and implies a high health expenditure. For decades, they have been developed various research projects designed to identify those factors that influence the prognosis of HF. In recent years, research has focused on trying to develop predictive risk models of readmission and mortality in patients with HF. These models are developed from the combination of different poor prognostic factors previously identified in patients with HF. The objective of this work is to design predictive risk models of readmission and mortality during the first follow-up month in patients specifically admitted for a first episode of HF.

The PREDICE study includes a total of 600 patients admitted for a first episode of HF in three Spanish third level hospitals. In each patient included in the study, there were determined epidemiological, clinical and analytical variables; complementary tests performed, and treatment prescribed at discharge. There were identified those factors with prognostic influence in terms of readmission and mortality rates

during the first month of follow-up. From the clinically and statistically significant variables, there were designed the predictive risk models of readmission and mortality.

During the first month of follow-up, we observed a 7.5% readmission rate and a 6.5% mortality rate. The predictive risk model of readmission was developed based on the admission determinations of glycemia and estimated glomerular filtration, the prescription of loop diuretics at discharge and the presence of hypercholesterolemia as a concomitant disease. The discriminative capacity of the model, expressed as the area under the ROC curve, is 0.70. The predictive risk model of mortality was developed based on the estimated glomerular filtration determination at admission, the Charlson Index score and the prescription of ACEI drugs at discharge. The discriminative capacity of the model, expressed as the area under the ROC curve, is 0.77. We create different tools specially designed to facilitate the use and application of both predictive models.

The predictive models designed from the PREDICE study represent a contribution to the possibility of estimate the short-term risk of readmission and mortality in patients admitted for a first HF episode. They are simple models in their development and application, they maintain an acceptable discriminative capacity and they are complemented by different tools specially designed to facilitate and encourage their application in the clinical practice.

I. INTRODUCCIÓN

1. Insuficiencia cardíaca

1.1 Definición y concepto

La insuficiencia cardíaca (IC) es un síndrome clínico grave y progresivo que puede ser consecuencia de múltiples procesos cardiológicos. Debido a su variada etiología y a sus diversas manifestaciones clínicas, resulta difícil establecer una definición única y universalmente aceptada de qué es la IC. Braunwald¹ (1977) y posteriormente Denolin² (1983), propusieron que la IC es el estado fisiopatológico en el que el corazón es incapaz de mantener un gasto cardíaco (GC) que satisfaga las necesidades metabólicas de los tejidos del organismo, o que lo hace a expensas de mantener una presión de llenado ventricular elevada. Tanto los consensos europeo (The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC), 2016³) y español (Grupo de trabajo de la GPC sobre Tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca Crónica, 2016⁴) como el americano (American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, 2013⁵), manifestados en forma de guías de práctica clínica (GPC), coinciden en señalar que la IC es un síndrome clínico caracterizado por la presencia de síntomas y signos típicos, y causado por una alteración estructural y/o funcional del corazón, que puede demostrarse de diferentes formas: alteraciones electrocardiográficas, alteraciones

ecocardiográficas o de otras pruebas de imagen cardíaca, o concentraciones elevadas de péptidos natriuréticos.

Una vez establecida, la alteración cardíaca que predispone a padecer IC puede progresar, a pesar de que el paciente se mantenga inicialmente asintomático. Por ello, una vez detectada una cardiopatía, es importante mantener un seguimiento estrecho del paciente e iniciar tratamiento, ya que, aunque no se objetiven datos clínicos de IC, esta cardiopatía subyacente predispone a un peor pronóstico a largo plazo⁶. Existen una serie de mecanismos neurohormonales encargados de mantener el GC. Inicialmente, estos mecanismos evitan el desarrollo clínico de IC. Sin embargo, a largo plazo, resultan deletéreos y favorecen la cronificación de la situación de IC, así como la aparición de complicaciones como arritmias o hipertensión pulmonar. Estos mecanismos neurohormonales son importantes dianas terapéuticas para mejorar el pronóstico y calidad de vida de los pacientes afectados por IC.

1.2 Clasificación

Existen múltiples posibilidades para clasificar la IC. Según la situación funcional del paciente, la *New York Heart Association* (NYHA) define cuatro clases funcionales⁷:

- Clase funcional I: sin limitación para la actividad física. La

actividad física normal no provoca excesiva fatiga, disnea, palpitaciones o dolor anginoso.

- Clase funcional II: ligera limitación para la actividad física. Confortable en reposo. La actividad física normal provoca excesiva fatiga, disnea, palpitaciones o dolor anginoso.
- Clase funcional III: marcada limitación para la actividad física. Confortable en reposo. Una actividad física menor que la normal provoca excesiva fatiga, disnea, palpitaciones o dolor anginoso.
- Clase funcional IV: incapacidad para realizar cualquier actividad física sin molestias. Puede haber síntomas en reposo. Los síntomas aumentan ante cualquier actividad física.

En función de la forma de instauración y progresión de la enfermedad, el *American College of Cardiology* (ACC) y la *American Heart Association* (AHA) establecen una clasificación evolutiva de los pacientes en cuatro etapas⁸:

- Etapa A: pacientes asintomáticos y sin cardiopatía estructural, pero con alto riesgo de desarrollar IC.
- Etapa B: pacientes con cardiopatía estructural pero asintomáticos.
- Etapa C: pacientes con cardiopatía estructural y con síntomas de IC.

- Etapa D: pacientes en el estadio final de la enfermedad o en situación de enfermedad refractaria.

Esta clasificación ilustra como la IC es una situación progresiva e irreversible, de modo que un paciente con factores de riesgo desarrollará daño estructural del corazón, posteriormente síntomas de IC y, finalmente, disfunción cardíaca grave. En la etapa A, los objetivos terapéuticos irán encaminados a modificar los factores de riesgo, mientras que en la etapa B será necesario el tratamiento de la alteración estructural cardíaca. Por último, las etapas C y D requerirán tratamientos específicos para mejorar los síntomas del paciente y reducir su morbi-mortalidad. Además, la progresión por las diferentes etapas implica un incremento en las concentraciones plasmáticas de péptido natriurético y una disminución en la supervivencia a cinco años⁹.

Se pueden establecer otras clasificaciones de IC en función de la sintomatología clínica predominante. Así, se hablará de IC retrógrada o anterógrada, en función de si predominan los síntomas congestivos o por bajo gasto ventricular; se distinguirá la IC derecha de la izquierda, según la cavidad ventricular afectada; la velocidad de instauración de los síntomas permitirá distinguir la IC aguda de la crónica y, por último, en función del GC nos encontraremos ante una situación de IC con GC elevado o disminuido.

Insuficiencia cardíaca y fracción de eyección del ventrículo izquierdo

La clasificación más importante de los pacientes con IC es aquella que diferencia a los pacientes con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) conservada o reducida. La estimación de la FEVI depende de la técnica de imagen utilizada, del método de análisis y del operador. El valor de la FEVI no siempre se corresponde con otras características funcionales sistólicas del ventrículo izquierdo (VI), como su contractilidad; por lo que resulta preferible utilizar los términos FEVI conservada o reducida en lugar de los términos función sistólica conservada o reducida. Además, independientemente de la FEVI, en muchos pacientes coexisten alteraciones funcionales sistólicas y diastólicas¹⁰.

El valor de la FEVI que define la IC con FEVI reducida (IC-FER) ha ido variando con el paso del tiempo. Las últimas GPC en IC europeas³ y americanas⁵ coinciden en definir la IC-FER cuando la FEVI es < 40%. Las guías europeas consideran un grupo de pacientes con reducción intermedia de la FEVI, cuando su valor es de un 40-49%. El resto, se consideran pacientes con IC y FEVI conservada (IC-FEC). Esta clasificación tiene implicaciones demográficas, clínicas y, principalmente, terapéuticas. Se optó por establecer el punto de corte en una FEVI del 40% porque es en el subgrupo de pacientes con IC y

FEVI < 40% donde se tienen mejores evidencias sobre la efectividad del tratamiento. A nivel terapéutico, las GPC establecen las mismas recomendaciones para los pacientes con FEVI conservada y con reducción intermedia de la FEVI, a la vez que advierten sobre la necesidad de realizar estudios específicos sobre este subgrupo de pacientes para determinar su terapia óptima.

Establecer el diagnóstico de IC-FEC conlleva mayor dificultad que el de IC-FER, ya que, además de demostrar la presencia de una FEVI conservada, deberían excluirse otras causas del cuadro clínico. Se han propuesto los siguientes criterios para definir el síndrome de IC-FEC: 1) presencia de síntomas y signos clínicos sugestivos de IC, 2) evidencia de FEVI normal en el momento del episodio de IC, 3) evidencia de disfunción diastólica del VI, determinada mediante alteraciones de la relajación o de la distensibilidad del VI en un cateterismo cardíaco¹¹.

Un meta-análisis del año 2013¹² estimó una prevalencia del 52% para IC-FER y del 19% para IC-FEC. El restante 29% presentaban una FEVI desconocida. Aunque estas cifras varían ampliamente según los grupos de edad, este estudio determinó que los pacientes con FEVI desconocida eran más ancianos, presentaban mayor comorbilidad no cardíaca y mayor mortalidad. Debe tenerse en cuenta que los estudios

incluidos en este meta-análisis consideraban IC-FER cuando la FEVI era inferior al 50%.

Está bien documentado que existen diferencias demográficas y en la comorbilidad asociada en función de la FEVI. Los pacientes con IC-FER tienen tendencia a ser varones, de edad más joven y con mayor frecuencia de cardiopatía isquémica. Asocian más frecuentemente diabetes mellitus (DM). Los pacientes con IC-FEC son más frecuentemente mujeres, de edad más avanzada y con mayor frecuencia de hipertensión arterial (HTA), fibrilación auricular (FA) y valvulopatía¹³⁻¹⁵.

Existe un subgrupo de pacientes con IC-FEC que previamente presentaron FEVI reducida, lo que se conoce como IC con FEVI recuperada (ICrFE). Estos pacientes se caracterizan por ser más jóvenes, predominantemente varones, y por tener una menor prevalencia de enfermedad coronaria, enfermedad renal crónica (ERC), DM, enfermedad pulmonar y FA que los pacientes con IC-FEC. Presentan menor mortalidad y hospitalizaciones que los pacientes tanto con IC-FER como con IC-FEC. Son pacientes que recibieron de forma más precoz tratamiento con beta-bloqueantes, fármacos bloqueantes del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) o terapia de resincronización cardíaca, cuando estaba indicada. Aunque en los últimos años comienza a caracterizarse esta entidad, aún son

necesarios más estudios que permitan ahondar en la fisiopatología y tratamiento óptimo de este subgrupo de pacientes¹⁶⁻¹⁸.

1.3 Epidemiología

Con una prevalencia aproximada del 2% en la población adulta de los países desarrollados, la IC supone un problema de salud pública de primer orden. Esta prevalencia aumenta con la edad, ya que es inferior al 1% en menores de 50 años y supera el 8% en mayores de 75 años. Aunque el envejecimiento poblacional y el aumento en la esperanza de vida son los factores determinantes fundamentales de la prevalencia de IC en cada país, la alta incidencia de factores de riesgo cardiovascular, la universalización de tratamientos eficaces y la reducción de la mortalidad de los síndromes coronarios agudos influyen en el aumento de prevalencia de la IC en la actualidad¹⁹⁻²¹.

Los estudios PRICE²² y EPISERVE²³ estimaron la prevalencia de IC en población española. El estudio PRICE arrojó una prevalencia de IC del 6,8% en mayores de 45 años, con una prevalencia por grupos de edad que se incrementa desde el 1,3% en pacientes de entre 45 y 54 años; hasta el 16,1% en pacientes mayores de 75 años. El estudio EPISERVE mostró una prevalencia de IC del 4,7% en mayores de 18 años, si bien en este caso no se publicaron datos según grupos de edad.

Según datos del Instituto Nacional de Estadística²⁴, en el año 2015 la IC supuso la quinta causa de muerte en España, tras las enfermedades isquémicas cardíacas, las enfermedades cerebrovasculares, las neoplasias pulmonares y la demencia.

Tras el diagnóstico inicial de IC, diversos estudios muestran una mortalidad aproximada del 25% al primer año y superior al 50% a los 5 años, observándose una asociación entre mayor frecuencia de muerte por causa cardiovascular cuando la FEVI estaba disminuida, y mayor frecuencia de muerte por causa no cardiovascular cuando la FEVI estaba conservada²⁵⁻³⁰. Las tasas de mortalidad fueron inferiores en aquellos pacientes que mantenían seguimiento en una unidad específica de IC³¹⁻³³, mientras que la mortalidad intrahospitalaria de los pacientes que ingresan por IC supera el 5%³⁴⁻³⁵.

La IC disminuye la calidad de vida de los pacientes que la padecen, afectando tanto a su vitalidad y capacidad física como a su salud mental. La repercusión sobre la calidad de vida es un predictor de mal pronóstico y se asocia con otros factores determinantes de mal pronóstico. Existe relación entre una peor clase funcional NYHA y una peor calidad de vida en pacientes con IC³⁶⁻³⁸.

En España, la IC es la primera causa de hospitalización en mayores de 65 años, representa el 5% de todas las hospitalizaciones y genera unos

80.000 ingresos anuales²¹. Además, la tasa de reingresos por IC es muy elevada. En conjunto, el gasto en IC supone aproximadamente el 2% del presupuesto sanitario público español, destinándose en torno al 70% de dicho gasto a atender las hospitalizaciones por IC¹⁹.

1.4 Factores de riesgo

Existen diversas circunstancias clínicas que pueden generar enfermedad cardíaca estructural, favoreciendo el desarrollo posterior de IC. Existen GPC específicas para el diagnóstico y tratamiento precoz de estas situaciones, con la intención de retrasar lo máximo posible el desarrollo de IC.

La prevalencia de disfunción asintomática sistólica o diastólica del VI se estima entre un 6 y un 21%, y se incrementa con la edad³⁹⁻⁴¹. Cuando no reciben tratamiento, estos pacientes tienen un riesgo anual de desarrollar IC del 8%, y del 10% de fallecer o requerir ingreso por IC. Estos datos explican la necesidad de tratar aquellas enfermedades que suponen un riesgo para desarrollar cardiopatía estructural, así como la propia cardiopatía estructural, antes de que aparezcan síntomas de IC.

Hipertensión arterial

Se trata del factor de riesgo (FR) de IC modificable más importante. Los pacientes hipertensos tienen más riesgo de desarrollar IC, tanto aquellos con elevación de la tensión arterial sistólica (TAs) como de la diastólica (TAd). La incidencia de IC aumenta cuanto mayores son las cifras de TA, la edad más avanzada y la duración de la HTA más prolongada. El adecuado tratamiento de la HTA reduce el riesgo de desarrollar IC en un 50%⁴²⁻⁴⁶. Con una prevalencia estimada de HTA del 42,6% en España en mayores de 18 años, las estrategias de control de la HTA son una parte fundamental de cualquier programa dirigido a la prevención de la IC. En España, la HTA se asocia a la presencia de otros FR para IC, sobre todo la DM. Más de un tercio de los pacientes hipertensos desconocen que padecen HTA, y menos de un tercio de los hipertensos identificados están correctamente tratados⁴⁷.

Diabetes mellitus

La DM aumenta el riesgo de desarrollar IC⁴⁸ y además implica peor pronóstico en los pacientes con IC establecida^{49,50}. También la obesidad y la resistencia insulínica, condiciones fuertemente asociadas al desarrollo de DM, constituyen FR para el desarrollo de IC^{51,52}. En España, se estima una prevalencia de DM del 12,5% en mayores de 18

años, fuertemente asociada al padecimiento concomitante de HTA y obesidad⁵³.

Entre los diferentes antidiabéticos orales, solo la empagliflozina ha demostrado reducir el riesgo de desarrollar IC en pacientes con DM tipo 2⁵⁴.

Síndrome metabólico

Se define el síndrome metabólico (SM) como la coexistencia de tres de las siguientes características: obesidad abdominal, hipertrigliceridemia, disminución en la concentración de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL), HTA e hiperglucemia. En población española, se estima una prevalencia de síndrome metabólico del 30% en mayores de 35 años⁵⁵. El SM se asocia con un aumento del riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular (ECV) e IC^{56,57}. Su tratamiento puede disminuir significativamente la incidencia de IC.

Enfermedad aterosclerótica

Los pacientes con enfermedad aterosclerótica conocida (coronaria, cerebral o periférica), tienen un mayor riesgo de desarrollar IC. Por ello, se recomienda controlar los factores de riesgo cardiovascular

según las recomendaciones de las GPC⁵⁸. El tratamiento con estatinas ha demostrado reducir el riesgo de desarrollar IC tras un síndrome coronario agudo⁵⁹. Sin embargo, no han demostrado reducir el riesgo de desarrollar IC en situación de enfermedad coronaria estable⁶⁰.

1.5 Etiología

Cualquier alteración que provoque una disminución del GC o que provoque que este se mantenga a expensas de un aumento de las presiones de llenado del VI, es una causa potencial de IC. Por tanto, las enfermedades que pueden conducir a una situación de IC son muy variadas y su reconocimiento condiciona el enfoque diagnóstico, terapéutico y preventivo; así como su pronóstico. Siguiendo el esquema propuesto por Segovia *et al.* en 2004⁶¹, clasificaremos las causas de IC como sigue.

1.5.1 Causas predisponentes de insuficiencia cardíaca

Son situaciones que se asocian con una mayor probabilidad de aparición de IC, y pueden identificarse en población que aún no ha desarrollado cardiopatía ni síntomas de IC. Se dividen en etiológicas, probablemente etiológicas y no etiológicas.

Las causas predisponentes etiológicas son las alteraciones estructurales, congénitas o adquiridas, de los vasos periféricos, la circulación coronaria, el pericardio, el miocardio, el endocardio o las válvulas cardíacas; que producen una alteración en la fisiología normal del corazón. La principal es la cardiopatía isquémica.

Las causas predisponentes probablemente etiológicas son situaciones que se asocian con una mayor incidencia de IC, sin que exista una asociación causal demostrada, pero con una probable influencia indirecta en el deterioro progresivo de la función ventricular. La principal es la HTA. También se incluyen en este grupo la DM y la historia de fiebre reumática.

Las causas predisponentes no etiológicas no tienen una relación causa-efecto directa con el desarrollo de IC, pero su presencia aumenta la incidencia de IC. Deben entenderse como marcadores de riesgo e incluyen la edad avanzada, sexo masculino, sobrepeso, cardiomegalia, tabaquismo, proteinuria y alteraciones electrocardiográficas como el bloqueo de rama izquierda.

1.5.2 Causas determinantes de insuficiencia cardíaca

Son aquellas que alteran los mecanismos reguladores de la función ventricular, las condiciones de carga hemodinámica o la frecuencia

cardíaca. Pueden clasificarse en alteraciones miocárdicas (primarias o secundarias), sobrecargas hemodinámicas, defectos del llenado ventricular, disinerxia ventricular y alteraciones del ritmo cardíaco.

Las alteraciones miocárdicas primarias son aquellas en las que no existe otra patología que las provoque y se dividen en tres grupos. La miocardiopatía dilatada idiopática provoca una disfunción sistólica del VI, de etiología desconocida tras estudio diagnóstico completo. Se asocia con factores familiares y genéticos y con antecedentes de miocarditis viral o procesos autoinmunes. La miocardiopatía hipertrófica se caracteriza por la hipertrofia del VI sin causa aparente. Tiene un origen genético evidente en muchos casos y es la causa más frecuente de muerte súbita en adultos jóvenes. La miocardiopatía restrictiva se caracteriza por una pérdida de la distensibilidad cardíaca. Es la menos frecuente de las tres y conlleva mal pronóstico.

Las alteraciones miocárdicas secundarias son consecuencia de otra patología y su origen es muy variado. La más frecuente es la cardiopatía isquémica. Otras son de origen infeccioso (miocarditis viral, enfermedad de Chagas), tóxico (alcohol, cocaína, fármacos), metabólico (hipertiroidismo, enfermedad de Cushing), inflamatorio (asociadas a enfermedades del colágeno, sarcoidosis), carencial (déficit de tiamina o carnitina), secundarias a enfermedades por depósito (glucogenosis, amiloidosis) y asociadas a enfermedades

neuromusculares (distrofia miotónica de Steinert, distrofia de Duchenne).

Las situaciones de sobrecarga hemodinámica pueden ser por presión o por volumen. La HTA o la estenosis aórtica provocan una sobrecarga de presión en el VI que conduce finalmente a la IC. Las insuficiencias valvulares o las comunicaciones entre cámaras cardíacas pueden provocar IC por sobrecarga de volumen. Los defectos del llenado ventricular pueden ser por hipovolemia o por pérdida de la distensibilidad ventricular (hipertrofia, taponamiento cardíaco, constricción pericárdica) y pueden llevar a la IC. Los aneurismas ventriculares causan IC por pérdida de parte del volumen sistólico efectivo.

Las alteraciones del ritmo cardíaco también pueden provocar IC. La taquimiocardiopatía es una miocardiopatía dilatada secundaria a una taquicardia de larga evolución. Es reversible si desaparece la taquicardia.

1.5.3 Causas precipitantes de insuficiencia cardíaca

Son los factores que provocan la descompensación de una situación de estabilidad, en pacientes con o sin diagnóstico previo de IC, pero con una cardiopatía estructural subyacente. Estas causas pueden ser

cardíacas: arritmias, infarto agudo de miocardio o fármacos inotrópicos negativos; o extracardíacas: infecciones, fármacos que retienen sodio, anemia, situaciones de estrés físico o psíquico, o abandono del tratamiento.

En una serie italiana de 324 pacientes con descompensación de IC⁶², se objetivaron como causas más frecuentes de dicha descompensación las arritmias (24%), infecciones (23%), incumplimientos del tratamiento (15%), isquemia miocárdica (14%) y factores iatrogénicos (10%).

La miocardiopatía por estrés (Síndrome de Tako-tsubo) provoca una disfunción ventricular aguda y reversible, desencadenada por un estrés físico o emocional. Su presentación clínica puede ser similar a la de un síndrome coronario agudo, incluyendo cambios electrocardiográficos y elevación de biomarcadores de daño miocárdico.

1.6 Fisiopatología

1.6.1 Fisiología cardíaca

El volumen de sangre que el ventrículo emite en cada latido (volumen sistólico) depende de la interacción entre precarga, poscarga y contractilidad miocárdica. La frecuencia cardíaca (FC) condiciona el

volumen minuto o gasto cardíaco, que equivale al volumen sistólico multiplicado por el número de contracciones que ejecuta el corazón en un minuto⁶³.

Precarga

Es la fuerza que distiende el músculo cardíaco relajado y condiciona el grado de elongación de la fibra miocárdica antes de contraerse. Se corresponde con el volumen telediastólico y se relaciona con la Ley de Frank-Starling, que establece una relación entre el grado máximo de elongación de la fibra miocárdica y el acortamiento máximo de dicha fibra, de modo que una mayor elongación se relaciona con una mayor capacidad de contracción hasta un límite determinado de elongación, a partir del cual, se reduce la eficacia de la contracción. En función de la capacidad de distensibilidad del corazón, el volumen telediastólico ejercerá una presión variable sobre el miocardio.

Poscarga

Es la tensión que se opone al vaciamiento ventricular y equivale a la fuerza que debe superar el ventrículo para permitir la salida de sangre durante la sístole. Se determina por la resistencia vascular periférica, que supone además la vía final común de diversos mecanismos compensadores de la IC, que tratan de asegurar una adecuada

perfusión periférica a expensas de una reducción del GC; lo que se va a traducir en una hipertrofia del VI para mantener dicho GC y, simultáneamente, va a provocar una pérdida de su distensibilidad, con la consecuencia de que se producirá un aumento de la presión de llenado del VI para mantener el GC. La Ley de Laplace establece la relación entre la poscarga (T), el radio de la cavidad ventricular (R), el grosor de la pared ventricular (E) y la presión telediastólica ventricular (PTD); de modo que $T = (PTD \times R) / 2E$.

Contractilidad

Es la fuerza que ejerce el ventrículo al contraerse para expulsar sangre, y está en relación con la capacidad de acortamiento de la fibra miocárdica. La capacidad de relajación de la fibra miocárdica influye también en la distensibilidad del corazón.

La alteración de cualquiera de estos determinantes de la función ventricular provoca la activación de los mecanismos fisiológicos compensadores, para adaptarse a la nueva situación clínica y mantener el GC. La claudicación de estos mecanismos compensadores dará como resultado la aparición de manifestaciones clínicas de IC.

1.6.2 Mecanismos de compensación neurohormonales

La circulación arterial y, por tanto, la perfusión tisular, depende directamente del GC e inversamente de las resistencias vasculares periféricas⁶⁴. En la IC se altera esta relación, provocando una situación de mala perfusión periférica ante la cual, se activan una serie de mecanismos de compensación que tratan de mantener el GC y la perfusión periférica, a expensas de provocar una serie de modificaciones estructurales cardiovasculares que, a largo plazo, van a ser deletéreos para la función cardíaca y van a favorecer la cronificación de la situación de IC. Estos mecanismos son los responsables de que una alteración estructural cardíaca se mantenga inicialmente asintomática.

Sistema adrenérgico

Ante la caída de la perfusión periférica, se estimulan una serie de barorreceptores arteriales que activan el sistema nervioso simpático (SNS), provocando un aumento de la frecuencia y la contractilidad cardíacas, así como de la vasoconstricción periférica, manteniendo la perfusión tisular^{65,66}. Esta situación aumenta el consumo miocárdico de oxígeno y tiene efecto arritmogénico. Además, la activación del SNS induce una serie de cambios estructurales en el miocardio: degradación de las miofibrillas y sustitución por colágeno, lo que favorece cambios

inotrópicos y lusitrópicos negativos; y alteraciones funcionales en los receptores beta-adrenérgicos cardíacos. También favorece el remodelado vascular y la retención hidrosalina⁶⁷. A largo plazo, estos efectos colaterales son perjudiciales para la función ventricular, por lo que favorecerán la cronificación de la situación de IC. Niveles plasmáticos elevados de norepinefrina se correlacionan con un peor pronóstico en pacientes que padecen IC⁶⁸.

Sistema renina-angiotensina-aldosterona

La disminución de la perfusión renal, favorecida por la situación de IC y por la vasoconstricción provocada por el SNS, conduce a la activación del SRAA. La renina estimula la producción de angiotensinógeno, que da lugar a la formación de angiotensina I (AT-I), que posteriormente se transforma en angiotensina II (AT-II). Esta, favorece la liberación de aldosterona y ejerce una potente acción vasoconstrictora para mantener la perfusión arterial periférica. También favorece la hipertrofia ventricular y la fibrosis vascular y miocárdica, lo que a largo plazo provoca alteración estructural cardíaca, favoreciendo el desarrollo de arritmias y cronificando la situación de IC. La aldosterona ejerce una potente retención hidrosalina, favoreciendo la perfusión periférica a costa de provocar sobrecarga cardíaca, inicialmente beneficiosa por la comentada Ley de Frank-Starling. A largo plazo, se genera una situación congestiva crónica por retención de sodio y agua,

y por presencia de una sobredistensión ventricular con pérdida de la eficacia de la contractilidad miocárdica. El aumento en la actividad de renina plasmática se asocia con peor pronóstico en pacientes con IC, con mayor mortalidad y con mayor frecuencia de eventos cardiovasculares en pacientes de alto riesgo que aún no han desarrollado IC^{69,70}.

Liberación de hormona antidiurética

La hormona antidiurética (ADH) o vasopresina (AVP) favorece la vasoconstricción y la retención hídrica en el riñón, facilitando la perfusión periférica en situación de IC. Su concentración plasmática se ve aumentada tanto por la hipoperfusión periférica como por la estimulación del SNS y del SRAA. Debido a que la ADH se encarga exclusivamente de favorecer la retención hídrica, puede conducir a una situación de hiponatremia. En la IC se produce una alteración en la regulación de la liberación de ADH, ya que sus niveles persisten elevados a pesar de una situación de sobrecarga de volumen, distensión auricular y baja osmolaridad plasmática. Además, sus niveles permanecen elevados a pesar de una situación de hiponatremia, lo que hace pensar que la hiponatremia es un marcador de activación neurohormonal que refleja la severidad de la IC⁷¹. Esto se debe a que la liberación de ADH en la IC no está favorecida por la hipoosmolaridad plasmática, sino por mala perfusión periférica, por la

acción del SNS y por la acción del SRAA. La copeptina es el extremo C-terminal del péptido precursor de la ADH. Sus niveles plasmáticos son estables y se correlacionan con la actividad de la ADH, así como con un peor pronóstico en pacientes con IC⁷².

Péptidos natriuréticos

Ante un aumento de su distensión, por presión o por volumen, las cámaras cardíacas liberan péptidos natriuréticos. Estos facilitan la natriuresis y diuresis, disminuyen las resistencias periféricas, relajan el músculo liso, antagonizan el SNS y el SRAA y tratan de bloquear el remodelado cardiovascular^{73,74}. Tratan de contrarrestar las acciones deletéreas de los mecanismos compensadores previamente citados, aunque con el transcurso de la enfermedad su liberación tiende a disminuir y sus acciones pierden intensidad. Los niveles de péptidos natriuréticos se relacionan con mayor riesgo de desarrollar IC en pacientes con cardiopatía predisponente⁷⁵.

1.6.3 Remodelado cardíaco

Los mecanismos compensadores de la IC favorecen la retención hidrosalina y la vasoconstricción periférica para mantener una adecuada perfusión tisular. La consecuencia es un aumento de la precarga y la poscarga cardíacas, lo que provoca que el miocardio

ventricular se hipertrofie para conseguir mantener una adecuada contractilidad que permita mantener el vaciado ventricular necesario. Esta hipertrofia, junto con las acciones directas de los mecanismos neurohormonales compensadores, provoca cambios morfológicos y estructurales en el miocardio, con fibrosis progresiva del mismo. A largo plazo, estos cambios estructurales disminuyen la distensibilidad del VI, lo que provoca que el llenado ventricular se mantenga a expensas de altas presiones de llenado y aparezcan síntomas congestivos; favorecen el desarrollo de arritmias y pueden terminar por provocar alteraciones en la función ventricular sistólica.

Los mecanismos neurohormonales evitan inicialmente el desarrollo de síntomas de IC. A la larga, provocan una serie de modificaciones estructurales en el sistema cardiovascular que van a perpetuar la presencia de síntomas de IC. Los tratamientos farmacológicos encaminados a bloquear las acciones del SNS, del SRAA y de la ADH; así como aquellos que favorezcan la actividad de los péptidos natriuréticos, serán pilares fundamentales para evitar el remodelado cardíaco y el desarrollo y perpetuación de una situación de IC crónica. Por ello, ante una situación predisponente al desarrollo de IC o ante la presencia de cardiopatía estructural asintomática, debe plantearse el inicio de tratamiento farmacológico para bloquear estos sistemas compensadores⁷⁶⁻⁷⁸.

1.7 Diagnóstico

El diagnóstico de IC requiere objetivar la presencia de signos y síntomas compatibles, demostrar la presencia de alteraciones estructurales cardíacas predisponentes y establecer la causa de estas alteraciones estructurales cardíacas. Las pruebas complementarias adquieren un papel más relevante en situaciones de IC leve, donde los signos y síntomas pueden ser difíciles de identificar y se hace fundamental demostrar la presencia de cardiopatía estructural para poder establecer el diagnóstico de IC.

1.7.1 Signos y síntomas de insuficiencia cardíaca

El diagnóstico clínico de IC se establece a partir de los Criterios de Framingham⁷⁹. Es necesaria la presencia simultánea de al menos dos criterios mayores o de un criterio mayor y al menos dos menores, siempre que estos últimos no sean atribuibles a otra causa; para establecer el diagnóstico clínico de IC (tabla 1). Otros datos clínicos frecuentes en situación de IC, aunque no sean criterios diagnósticos, son la presencia de ortopnea, palpitaciones, oliguria y nicturia o soplos cardíacos. La mejoría clínica de la IC permite monitorizar la respuesta al tratamiento.

<i>Tabla 1. Criterios de Framingham para el diagnóstico de insuficiencia cardíaca⁷⁹.</i>	
Criterios mayores	Criterios menores
Disnea paroxística nocturna	Edema bilateral de tobillo
Ingurgitación venosa yugular	Tos nocturna
Aumento de presión venosa yugular	Disnea de esfuerzo
Crepitantes pulmonares	Hepatomegalia
Tercer tono cardíaco	Derrame pleural
Cardiomegalia radiológica	Taquicardia > 125 lpm
Edema pulmonar agudo	Pérdida de peso > 4,5 kg tras iniciar tratamiento diurético*
Reflujo hepato-yugular	
Pérdida de peso > 4,5 kg tras iniciar tratamiento diurético*	
* Válido como criterio mayor y como criterio menor. lpm: latidos por minuto; kg: kilogramos.	

1.7.2 Pruebas de laboratorio

Conviene realizar una analítica general con hemograma y bioquímica, de cara a valorar la presencia de enfermedades que puedan simular o agravar la IC, como la anemia o el hipertiroidismo. También será útil determinar y monitorizar periódicamente la función hepática y renal, así como el ionograma y los tiempos de coagulación; de cara a identificar posibles efectos secundarios de fármacos frecuentemente utilizados en esta enfermedad con los bloqueadores del SRAA, la amiodarona o los fármacos anticoagulantes.

Péptidos natriuréticos

Su elevación se correlaciona con la presencia de disfunción ventricular. Los más utilizados en la clínica son el péptido natriurético cerebral

(BNP) y su porción terminal, el NT-proBNP. El BNP se sintetiza como una prohormona, proBNP, que se descompone en una molécula activa, el BNP, y otra inactiva, el NT-proBNP. Tienen utilidad diagnóstica, pronóstica y de valoración de la respuesta al tratamiento.

Niveles normales de péptidos natriuréticos hacen muy improbable la presencia de IC, si bien las cifras para establecer un umbral de exclusión varían en función de si el desarrollo de los síntomas es agudo o gradual. En situaciones de disnea aguda, valores de BNP y NT-proBNP inferiores a 100 pg/ml y 300 pg/ml, respectivamente; hacen muy improbable la presencia de IC aguda^{80,81}. Si la presencia de disnea sigue un curso más gradual, los puntos de corte para excluir el diagnóstico de IC son menores. Aunque el punto de corte óptimo varía en función de los diferentes estudios^{82,83}, las GPC europeas recomiendan establecer un valor de BNP y NT-proBNP de 35 pg/ml y 125 pg/ml, respectivamente. No debe olvidarse que los niveles de ambos péptidos natriuréticos son mayores en IC-FER que en IC-FEC, que pueden disminuir en pacientes obesos y que se elevan en diversas situaciones clínicas como ancianos, EPOC, ERC o FA⁷⁵.

Troponina

Es un biomarcador de daño miocárdico. Su elevación plasmática indica lesión o necrosis de los miocitos. En los pacientes con IC pueden

encontrarse niveles elevados de troponina en ausencia de isquemia miocárdica o enfermedad coronaria, lo que traduce el daño miocárdico secundario a la sobrecarga de presión intraventricular característica de la IC^{84,85}; siendo este el fundamento de la utilidad de la troponina como marcador diagnóstico de la IC. También se han relacionado niveles más elevados de troponina con procesos más graves de remodelado cardíaco⁸⁶.

En situaciones de IC aguda, la determinación de troponina es útil para la detección de un posible síndrome coronario agudo como causa desencadenante del episodio de IC. Además, la troponina es un marcador de lesión miocárdica en ausencia de isquemia miocárdica secundaria a enfermedad coronaria, con el valor comentado para el diagnóstico de IC. Por estos motivos, las GPC europeas y americanas recomiendan la determinación de troponina de forma rutinaria en pacientes que presenten descompensaciones agudas de IC.

1.7.3 Electrocardiograma

El electrocardiograma (ECG) es una herramienta fundamental en la evaluación inicial de cualquier paciente con IC. Algunas alteraciones en el ECG pueden aportar información sobre la causa de IC (infarto de miocardio) e incluso sentar la indicación de algunos tratamientos, como anticoagulación en caso de FA o terapia de resincronización cardíaca

en caso de QRS ancho. A nivel diagnóstico, un ECG completamente normal hace muy improbable la presencia de IC⁸⁷⁻⁹⁰.

1.7.4 Radiografía de tórax

Permite demostrar la presencia de algunos de los criterios de Framingham y permite evaluar la existencia de otras causas alternativas que justifiquen la sintomatología clínica del paciente. Es un método de apoyo para establecer el diagnóstico sindrómico de IC, pero tiene escaso valor para determinar la causa de IC⁹¹.

1.7.5 Ecocardiografía

El ecocardiograma transtorácico (ETT) permite obtener información precisa sobre la anatomía y función cardíacas. Permite estimar la fracción de eyección (FE) de ambos ventrículos, las dimensiones de las cámaras cardíacas y su movilidad, el grosor de la pared ventricular, los volúmenes ventriculares, la anatomía y funcionalidad de las válvulas cardíacas; así como evaluar el pericardio, la presión sistólica de la arteria pulmonar, la presión en las venas cavas o la presencia de estructuras intracardíacas, como trombos o mixomas⁹²⁻⁹⁵. Muchas de estas alteraciones pueden ser importantes en cuanto al pronóstico y pueden presentarse en ausencia de clínica de IC. Determinar la FEVI

es una medida de calidad de cuidados en la IC y supone un parámetro fundamental a la hora de establecer el tratamiento de la enfermedad⁹⁶.

En ocasiones, es necesario recurrir al ecocardiograma transesofágico (ETE) para evaluar la enfermedad valvular compleja, la presencia de endocarditis o de trombos intracavitarios, ciertas cardiopatías congénitas complejas o ante situaciones de mala ventana transtorácica.

El ecocardiograma de estrés (físico o farmacológico) permite valorar la presencia de isquemia inducible y la viabilidad miocárdica, así como lograr una determinación más precisa del gradiente transvalvular de presiones^{97,98}.

Por su precisión diagnóstica, su disponibilidad, su seguridad y su bajo coste; la ecocardiografía es la técnica de imagen de elección en el diagnóstico de la IC, y debe ser realizada en todo paciente con sospecha clínica de IC⁹³. Además, el ecocardiograma permite determinar las presiones de llenado del VI sin necesidad de recurrir al cateterismo cardíaco^{99,100}, lo que le otorga una gran utilidad en aquellos casos con IC-FEC.

Se recomienda realizar nuevos ecocardiogramas en aquellos pacientes que presenten un empeoramiento clínico o en aquellos en los que se

realice un cambio terapéutico por evidencia de persistencia de remodelado cardíaco. En los pacientes estables y sin modificaciones terapéuticas, no es necesario realizar ecocardiogramas periódicos.

A través de la anamnesis, exploración física y pruebas complementarias básicas descritas hasta ahora (analítica, radiografía de tórax, ECG y ecocardiograma); se podrá establecer un diagnóstico fisiopatológico y etiológico de IC en la mayoría de los pacientes, así como iniciar tratamiento. Si el diagnóstico y la etiología de la IC no pueden determinarse con precisión tras esta evaluación inicial, o si la causa de IC requiere un tratamiento específico, se podrá recurrir a otras pruebas diagnósticas.

1.7.6 Resonancia magnética cardíaca

Se considera la técnica estándar para valorar la estructura y función del corazón. Permite calcular el volumen, masa y FE de ambos ventrículos y es la técnica de imagen alternativa en pacientes con estudios ecocardiográficos no diagnósticos^{101,102}. Es capaz de detectar fibrosis miocárdica y territorios isquémicos, así como de evaluar la viabilidad miocárdica. Es útil para diagnosticar miocardiopatías, tumores cardíacos y enfermedades pericárdicas; y es el método de elección en cardiopatías congénitas complejas¹⁰³⁻¹⁰⁵.

Las limitaciones en el uso de la resonancia magnética cardíaca se deben a su menor disponibilidad, elevado coste, pérdida de precisión ante la presencia de taquiarritmias ventriculares y contraindicación en pacientes portadores de dispositivos o prótesis metálicas. Además, algunos de los contrastes de gadolinio están contraindicados en pacientes con tasas de filtrado glomerular menores a 30 ml/min/1,73m², debido a su relación con el desarrollo de fibrosis sistémica nefrogénica¹⁰⁶.

1.7.7 Tomografía computarizada cardíaca

Indicada para el estudio de la anatomía coronaria de forma no invasiva. Aunque puede valorar el grado de obstrucción coronaria, no es capaz de valorar la viabilidad miocárdica. Su principal utilidad es descartar enfermedad coronaria en pacientes de bajo riesgo¹⁰⁷.

1.7.8 Técnicas de medicina nuclear

Las pruebas de medicina nuclear, tomografía por emisión monofotónica (SPECT) y tomografía por emisión de positrones (PET), se utilizan fundamentalmente para valorar la isquemia y viabilidad miocárdica, aunque también pueden ofrecer información sobre la función y volumen ventricular. Sus limitaciones son una menor disponibilidad, empleo de radiaciones y coste elevado^{108,109}.

1.7.9 Coronariografía

Es la técnica de elección para valorar la presencia, extensión y gravedad de enfermedad coronaria (EC); así como para determinar su terapia más apropiada. A la hora de establecer la causa de IC, no realizar una coronariografía puede infraestimar la presencia de EC. En situaciones de IC o angina estable, debe realizarse una coronariografía cuando se sospeche la presencia de EC como causa de las mismas, y si se estima que el tratamiento de esta va a suponer una mejoría clínica para el paciente. Para ello, puede ser necesario realizar previamente una prueba de detección de isquemia y viabilidad miocárdica. En situaciones de IC con shock o edema pulmonar, debe realizarse una coronariografía de forma urgente si se sospecha un síndrome coronario agudo como causa desencadenante. Bajo ciertas condiciones, la enfermedad valvular subsidiaria de tratamiento quirúrgico es indicación para realizar una coronariografía, con el fin de valorar la coexistencia de EC. Los hallazgos de la coronariografía pueden influir en el tratamiento de la IC. Algunos estudios demuestran mejor pronóstico en pacientes con IC y EC a los que se les realiza una coronariografía, ya que esta intervención se asocia con la prescripción de un tratamiento optimizado¹¹⁰⁻¹¹².

1.7.10 Cateterismo cardíaco

Aporta información sobre la dinámica de presiones intracardíacas a lo largo del ciclo cardíaco. Permite valorar la presión de las cuatro cámaras cardíacas, la presión arterial sistémica y pulmonar, las resistencias vasculares, el GC y la FE de ambos ventrículos. Es la técnica de elección para demostrar disfunción diastólica (presión de llenado ventricular elevada) en pacientes con IC-FEC. También aporta información útil ante sospecha de situaciones de restricción o constricción miocárdica¹¹³.

1.7.11 Biopsia endomiocárdica

Es la técnica de referencia para el diagnóstico de miocardiopatías inflamatorias de etiología tóxica, infecciosa, infiltrante o autoinmunitaria¹¹⁴. Debe realizarse ante la aparición de IC inexplicada asociada a deterioro hemodinámico o asociada a dilatación del VI y aparición de arritmias ventriculares o alteraciones de la conducción cardíaca¹¹⁵.

1.7.12 Pruebas genéticas

Están indicadas ante situaciones de miocardiopatía hipertrófica con historia familiar de muerte súbita, miocardiopatía arritmogénica o

miocardiopatía restrictiva. En caso de miocardiopatía dilatada, se aconseja en pacientes con bloqueo auriculoventricular o historia familiar de muerte súbita¹¹⁶.

1.8 Tratamiento

Los objetivos principales del tratamiento de la IC son mejorar los síntomas, prevenir el ingreso hospitalario y reducir la mortalidad. Objetivos secundarios son mejorar la capacidad funcional del paciente y su calidad de vida. Algunos fármacos producen mejoría clínica y funcional de los pacientes, pero a costa de un efecto neutro o incluso deletéreo sobre su supervivencia; por lo que deberán emplearse en aquellos casos en los que mejorar la calidad de vida del paciente con IC sea el objetivo principal del tratamiento. Según establecen las GPC, el parámetro fundamental que condiciona la elección del tratamiento es la FEVI.

1.8.1 Tratamiento farmacológico de la insuficiencia cardíaca con FEVI reducida

Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA)

Han demostrado en múltiples estudios que mejoran la supervivencia, los síntomas y la tolerancia al ejercicio físico en pacientes con IC-FER¹¹⁷⁻¹²⁰. Está recomendado su empleo salvo contraindicación o intolerancia y deben utilizarse a la máxima dosis tolerada para lograr la mayor inhibición posible del SRAA. En pacientes asintomáticos con disfunción sistólica del VI, los IECA han demostrado reducir el riesgo de desarrollo de IC^{121,122}. Deben monitorizarse función renal y cifras de potasio plasmático y pueden producir intolerancia por tos o angioedema.

Beta-bloqueantes

Mejoran el pronóstico y las manifestaciones clínicas de la IC-FER¹²³⁻¹²⁷. Su dosis debe ser incrementada de forma gradual hasta alcanzar la máxima dosis tolerada por el paciente. Beta-bloqueante e IECA deben utilizarse en todos los pacientes con IC-FER, salvo contraindicación, pudiendo iniciarse ambos de forma simultánea y sin que haya evidencia de que sea más beneficioso priorizar el uso de uno sobre el otro¹²⁸.

Respecto a la situación de pacientes con IC aguda descompensada bajo tratamiento con beta-bloqueantes, debe mantenerse este tratamiento salvo contraindicación o situación de shock cardiogénico, ya que su retirada empeora el pronóstico de estos pacientes¹²⁹⁻¹³⁰. En aquellos pacientes con IC aguda que no estuvieran bajo tratamiento con beta-bloqueantes, debe iniciarse este tratamiento lo antes posible una vez alcanzada una situación de estabilidad y, en todo caso, antes del alta hospitalaria; ya que aquellos pacientes en los que no se inicia dicho tratamiento o no lo toleran presentan peor pronóstico^{131,132}. En pacientes con FEVI reducida como consecuencia de un infarto de miocardio, el empleo de beta-bloqueantes disminuye el riesgo de desarrollar IC posteriormente¹³³.

Antagonistas del receptor mineralocorticoideo (aldosterónico) (ARM)

En este grupo se incluyen la espironolactona y la eplerenona. Están indicados en aquellos pacientes con IC-FER y FEVI $\leq 35\%$ que permanecen sintomáticos a pesar de tratamiento con IECA y beta-bloqueante. Han demostrado disminuir la mortalidad y el riesgo de hospitalización^{134,135}. Deben utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal o tendencia a la hiperpotasemia.

Antagonistas del receptor de la angiotensina-II (ARA-II)

Están indicados como alternativa a los IECA. Deben emplearse en aquellos pacientes con IC-FER que no toleran un IECA por un efecto adverso grave, situación en la que han demostrado disminuir la mortalidad¹³⁶. La combinación IECA/ARA-II debe restringirse a aquellos pacientes con IC-FER que no toleran los ARM y que permanecen sintomáticos a pesar de tratamiento con IECA y beta-bloqueante; y debe realizarse bajo estricta supervisión de la función renal y las cifras plasmáticas de potasio.

Inhibidores de la neprilisina

La neprilisina es la enzima encargada de degradar los péptidos natriuréticos. Su inhibición permite mantener niveles elevados de péptidos natriuréticos circulantes, cuyas acciones son beneficiosas en la fisiopatología de los pacientes que padecen IC. En un ensayo clínico reciente se comparó el tratamiento combinado con valsartán, un tipo de ARA-II, y sacubitril, un inhibidor de la neprilisina, en un único comprimido; frente a enalapril, un tipo de IECA, en pacientes ambulatorios con IC-FER sintomática, niveles elevados de péptidos natriuréticos y ausencia de enfermedad renal grave. La combinación sacubitril/valsartán demostró superioridad frente al enalapril para reducir el riesgo de hospitalización por IC y la mortalidad total y

cardiovascular¹³⁷. La combinación de sacubitril/valsartán con un IECA está contraindicada. Está indicado el tratamiento con sacubitril/valsartán en aquellos pacientes con IC-FER y FEVI $\leq 35\%$ que permanecen sintomáticos a pesar de tratamiento completo con IECA, beta-bloqueante y ARM; reemplazando al IECA.

Diuréticos

Alivian los signos y síntomas de IC debidos a sobrecarga de volumen, mejoran la capacidad física de los pacientes con IC y, en pacientes ambulatorios con IC crónica comparando con placebo, parecen disminuir el riesgo de hospitalización y muerte por empeoramiento progresivo de IC. Se emplean para mantener la euvolemia, a la mínima dosis posible^{138,139}.

Ivabradina

Actúa inhibiendo los canales If del nodo sinusal, lo que provoca una disminución de la FC en aquellos pacientes que estén en ritmo sinusal, sin presentar ningún efecto en aquellos pacientes que presenten FA. Disminuye la mortalidad y el riesgo de hospitalización por IC en pacientes con IC sintomática, FEVI $\leq 35\%$, en ritmo sinusal con FC ≥ 70 latidos por minutos (lpm) y que reciben tratamiento óptimo con beta-bloqueante, IECA o ARA-II y ARM. También puede plantearse su uso

para disminuir el riesgo de hospitalización por IC en pacientes con las características previamente descritas y que no toleran el tratamiento beta-bloqueante^{140,141}.

Digoxina

Se recomienda únicamente para el control de la FC en pacientes con IC-FER sintomática, que presentan FA concomitante y en los que no es posible otra opción terapéutica para el control de la FC. El objetivo es mantener una FC inferior a 110 lpm. El tratamiento con digoxina presenta beneficios a nivel de mejoría sintomática y disminución de hospitalizaciones, sin embargo, en algunos estudios, su empleo en pacientes con FA e IC se asocia con un aumento de la mortalidad por todas las causas^{142,143}.

Combinación de hidralazina y dinitrato de isosorbida

Su empleo está indicado para reducir la mortalidad en pacientes con IC-FER sintomática que no toleran tratamiento con IECA ni con ARA-II, y que reciben tratamiento con beta-bloqueante y un fármaco ARM. En un estudio realizado en pacientes de raza negra con ascendencia africana que padecían IC-FER en clase funcional NYHA III-IV, añadir tratamiento combinado con hidralazina y dinitrato de isosorbida al tratamiento convencional con beta-bloqueante, IECA o ARA-II y ARM;

demostró disminuir la mortalidad y el riesgo de hospitalización por IC, si bien estos resultados son difíciles de extrapolar a pacientes de otras razas u orígenes étnicos^{144,145}.

1.8.2 Tratamiento no farmacológico de la insuficiencia cardíaca con FEVI reducida

Desfibrilador automático implantable (DAI)

Los pacientes con IC presentan un riesgo aumentado de muerte súbita cardíaca por arritmias ventriculares malignas. La terapia con DAI es efectiva para corregir arritmias ventriculares potencialmente mortales y reducir el riesgo de muerte súbita por esta causa¹⁴⁶. Como prevención primaria, está indicado el implante de un DAI en pacientes con IC sintomática y FEVI $\leq 35\%$ tras al menos tres meses de tratamiento farmacológico óptimo, siempre que presenten buena situación funcional global y esperanza de vida superior a un año. Como prevención secundaria, se indica su implante en cualquier paciente que haya sobrevivido a una arritmia ventricular con repercusión hemodinámica y que tenga una esperanza de vida superior a un año con buena situación funcional global, independientemente de su FEVI.

Terapia de resincronización cardíaca (TRC)

Se recomienda su uso en pacientes con IC sintomática y FEVI $\leq 35\%$, que permanezcan en ritmo sinusal, presenten un QRS ≥ 130 milisegundos y mantengan buena clase funcional y esperanza de vida superior a un año^{3,5}. Su empleo mejora los síntomas y reduce la mortalidad y morbilidad en estos pacientes¹⁴⁷.

1.8.3 Tratamiento farmacológico de la insuficiencia cardíaca con FEVI conservada

Ningún tratamiento ha demostrado reducir la morbimortalidad de los pacientes con IC-FEC. El abordaje terapéutico debe incluir el tratamiento de las comorbilidades asociadas (HTA, enfermedad coronaria, DM, ERC, EPOC, obesidad, ...) y el empleo de diuréticos para combatir los síntomas congestivos, con el objetivo de aliviar los síntomas y mejorar la capacidad funcional y la calidad de vida de los pacientes afectados^{148,149}.

2. Valoración del pronóstico en insuficiencia cardíaca

Debido a su alta prevalencia, su negativa repercusión en la calidad de vida de los pacientes que la padecen, sus elevadas tasas de mortalidad e ingreso y su importante impacto en el consumo de recursos

económicos y materiales; tiene un gran interés conocer los factores que determinan el pronóstico de la IC, de cara a identificar aquellos pacientes con peor pronóstico y poder diseñar estrategias de prevención, tratamiento y seguimiento que permitan reducir la morbi-mortalidad de la enfermedad, mejorar la calidad de vida de los pacientes, reducir su necesidad de ingreso hospitalario y, consecuentemente, reducir el coste económico de la enfermedad¹⁵⁰. Las unidades multidisciplinarias de atención al paciente con IC han adquirido una gran importancia para lograr la consecución de dichos objetivos^{151,152}. En las últimas décadas se han realizado multitud de estudios dirigidos a identificar los factores que condicionan el pronóstico de los pacientes que padecen IC, resultando de especial interés la identificación de aquellos factores de fácil determinación, modificables o que se asocian con una medida terapéutica específica¹⁵³.

2.1 Factores pronósticos en insuficiencia cardíaca

Factores pronósticos relacionados con la causa de IC

Además de ser la causa determinante de IC más frecuente y una de sus causas precipitantes, la etiología isquémica secundaria a enfermedad coronaria de la IC se asocia con un mayor riesgo de mortalidad e ingreso hospitalario en aquellos pacientes con IC frente a otras causas de la enfermedad¹⁵⁴⁻¹⁵⁶.

Factores pronósticos relacionados con la comorbilidad asociada

La edad avanzada es el factor indiscutiblemente más asociado a mayor mortalidad en los pacientes que padecen IC¹⁵⁷. Entre las comorbilidades asociadas a la IC, la insuficiencia renal es la comorbilidad que más claramente se ha asociado a un peor pronóstico de la enfermedad. La presencia de ERC previa al diagnóstico de IC y el deterioro de función renal durante el tiempo de evolución de la IC o en el momento de un ingreso por descompensación de IC, se asocian con una mayor mortalidad en el seguimiento a corto y largo plazo^{31,158,159}.

También la presencia de anemia influye negativamente en el pronóstico de los pacientes con IC. Cifras bajas de hemoglobina en el momento del ingreso o del alta se han asociado con mayor riesgo de mortalidad y reingreso en el seguimiento posterior en pacientes hospitalizados por descompensaciones de IC^{160,161}. La anemia es además un factor fácilmente corregible.

La presencia de un Índice de Masa Corporal (IMC) bajo se ha relacionado con una mayor mortalidad en pacientes con IC¹⁶².

Existen otras comorbilidades frecuentes entre los pacientes que padecen IC y que se han asociado a peor curso evolutivo de la enfermedad, aunque no siempre en términos de mayor mortalidad. Los

resultados en cuanto a mayor mortalidad son inconsistentes, pero sí se relacionan estas patologías concomitantes con mayor riesgo de hospitalización, peor clase funcional y peor calidad de vida. Entre estas comorbilidades se encuentran la diabetes mellitus¹⁶³, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica¹⁶⁴, la fibrilación auricular¹⁶⁵ o la hiponatremia¹⁶⁶.

La agrupación de las diferentes comorbilidades en el Índice de Charlson¹⁶⁷ (tabla 2) sí ha demostrado su asociación con mayor mortalidad en pacientes con IC, de modo que una mayor puntuación en dicha escala se asociaba a una mayor mortalidad¹⁶⁸.

<i>Tabla 2. Índice de Charlson¹⁶⁷</i>			
	Puntos		Puntos
Edad (en años):		DM con afectación orgánica	2
0-49	0	Hemiplejía	2
50-59	1	Enfermedad renal crónica	2
60-69	2	Tumor sólido no metastásico	2
70-79	3	Leucemia	2
80-89	4	Linfoma	2
90-99	5	Tumor sólido metastásico	6
100-109	6	SIDA	6
Infarto de miocardio	1	Enfermedad hepática leve	1
Insuficiencia cardíaca	1	Úlcera péptica	1
Enfermedad vascular periférica	1	DM sin afectación orgánica	1
Enfermedad cerebrovascular	1	Demencia	1
EPOC	1	Enfermedad reumática	1
Enfermedad hepática moderada o grave			3
DM: diabetes mellitus; SIDA: síndrome de inmunodeficiencia adquirida; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.			

La escala CHA₂DS₂-VASc¹⁶⁹ (tabla 3), empleada para establecer el riesgo de ictus cardioembólico en pacientes con FA y que tiene en cuenta una serie de comorbilidades del paciente, se ha puesto también

en relación con el riesgo de mortalidad en pacientes con IC, independientemente de la presencia o no de FA concomitante. En ese sentido, una mayor puntuación en la escala CHA₂DS₂-VASc se ha asociado con una mayor mortalidad en pacientes con IC¹⁷⁰.

<i>Tabla 3. Escala CHA₂DS₂-VASc¹⁶⁹</i>	
Parámetro	Puntuación asignada
Insuficiencia cardíaca o cardiopatía estructural	1 punto
Hipertensión arterial	1 punto
Edad ≥ 75 años	2 puntos
Diabetes mellitus	1 punto
Ictus previo	2 puntos
Enfermedad aterosclerótica	1 punto
Edad = 65-74 años	1 punto
Sexo femenino	1 punto

Factores pronósticos relacionados con la situación hemodinámica

En pacientes ingresados por IC, cifras bajas de TAs y elevadas de FC se asocian con mayor mortalidad intrahospitalaria¹⁷¹. En pacientes ambulatorios con IC crónica, cifras bajas de TAd se asocian con mayor mortalidad y riesgo de hospitalización¹⁷². Parece que estas alteraciones hemodinámicas podrían ser consecuencia de la incapacidad del corazón para mantener un adecuado GC.

También se ha observado que, entre los pacientes que ingresan por IC aguda grave, la mortalidad es mayor entre aquellos que precisan tratamiento con fármacos vasopresores que en los que precisan

tratamiento con fármacos vasodilatadores^{173,174}. Esto también podría traducir como un corazón incapaz de mantener el GC condiciona un peor pronóstico en los pacientes con IC.

Factores pronósticos relacionados con la situación clínica

Una peor situación funcional en la clasificación NYHA, sufrir disnea de reposo y la imposibilidad para recorrer más de 200 metros en el test de la marcha de 6 minutos, se asocian con mayor mortalidad en los pacientes con IC^{172,175}. La presencia de datos de sobrecarga hídrica (edemas periféricos, aumento de presión venosa yugular, crepitantes pulmonares o aumento de peso), predicen mayor riesgo de reingreso en pacientes hospitalizados por descompensación de IC^{176,177}.

Entre los pacientes que ingresan por un episodio de IC aguda, la mortalidad es mayor en aquellos que presentan datos clínicos y hemodinámicos compatibles con edema agudo de pulmón o shock cardiogénico¹⁷⁸.

Factores pronósticos analíticos

Además de los ya mencionados niveles de sodio, hemoglobina o marcadores de función renal; los dos biomarcadores más claramente

relacionados con el pronóstico de la IC son los niveles de troponina y péptidos natriuréticos.

En pacientes hospitalizados por IC, cifras más elevadas de péptidos natriuréticos se asocian con mayor riesgo de mortalidad y reingreso. Además, el descenso en las cifras de estos péptidos se asocia a mejor pronóstico frente aquellos pacientes en los que no descienden y, por el contrario, su aumento progresivo se relaciona con un aumento de la mortalidad y el riesgo de reingreso^{177,179}.

Cifras elevadas de troponina se han asociado con mayor mortalidad en pacientes ingresados por descompensación de IC y en pacientes ambulatorios con IC crónica. En esta última población, cifras elevadas de troponina se han asociado también con mayor riesgo de hospitalización por descompensación de IC¹⁸⁰⁻¹⁸². Incluso se ha observado que, en pacientes con IC y sin síndrome coronario agudo, pequeñas elevaciones mantenidas en las cifras de troponina se asocian a mayor mortalidad que elevaciones esporádicas y no sostenidas de mayor magnitud¹⁸³.

Factores pronósticos relacionados con la situación fisiopatológica

La FEVI es otro de los parámetros que se ha relacionado con el pronóstico de los pacientes con IC. Se ha observado un mayor riesgo de mortalidad e ingreso hospitalario en los pacientes con IC-FER frente a aquellos con IC-FEC y, además, se ha observado un aumento de este riesgo a medida que desciende el valor de la FEVI^{15,184,185}. También se ha observado que, entre los pacientes hospitalizados con IC-FER, el riesgo de mortalidad y reingreso por IC es menor en aquellos en los que se logra mejorar la FEVI al menos un 10% frente a aquellos en los que no se logra dicha mejoría¹⁸⁶.

Factores pronósticos relacionados con el tratamiento

Como ya se ha comentado previamente, IECAs y beta-bloqueantes son fármacos que han demostrado claramente mejorar la supervivencia en pacientes con IC-FER. Bajo ciertas condiciones de uso, tal y como se ha comentado anteriormente, los ARA-II, los ARM y la combinación sacubitril/valsartán; también han demostrado disminuir la mortalidad en pacientes con IC-FER.

Por otro lado, en algunos estudios se ha sugerido que el empleo de digoxina en pacientes con FA e IC se asocia a una mayor mortalidad¹⁴³.

2.2 Modelos predictivos de mortalidad en insuficiencia cardíaca

Una vez identificados estos factores pronósticos, ganó interés el desarrollo de modelos predictivos de mortalidad. Mediante la combinación de diferentes factores pronósticos, se han generado múltiples modelos predictivos que estratifican el riesgo de mortalidad a corto, medio y largo plazo de los pacientes con IC. Muchos de estos modelos se caracterizan por precisar una gran cantidad de variables para su elaboración, lo que puede limitar su aplicación si no se dispone de todas las variables necesarias. Algunos de los modelos predictivos de mortalidad de mayor interés son los siguientes:

1) Seattle Heart Failure Model¹⁸⁷: sobre una cohorte de 1.125 pacientes con IC, y basándose en 16 características clínicas, analíticas y terapéuticas de fácil determinación; establece un modelo predictivo de esperanza de vida y mortalidad a 1, 2 y 5 años de seguimiento; así como una corrección en función de las intervenciones terapéuticas practicadas sobre el paciente. Fue validado en 5 cohortes con seguimiento prospectivo.

2) MUSIC Risk Score¹⁸⁸: establece un modelo predictivo de mortalidad a 44 meses en una cohorte de 992 pacientes ambulatorios con diagnóstico de IC. El modelo incluye 8 variables clínicas, biológicas, ecocardiográficas y electrocardiográficas de fácil determinación y

pretende identificar aquellos pacientes de alto riesgo que pudieran beneficiarse de un seguimiento más estrecho.

3) MAGGIC Score¹⁸⁹: se trata de un meta-análisis que incluye 39.372 pacientes obtenidos de 30 estudios de cohortes. Genera un modelo predictivo de mortalidad a 1 y 3 años empleando 15 variables clínicas, analíticas y ecocardiográficas de fácil determinación. Se observó una extraordinaria correlación entre la mortalidad predicha y la observada, si bien con una ligera tendencia a sobreestimar la mortalidad en los grupos de menor riesgo y subestimarla en los de mayor riesgo.

4) GISSI Score¹⁹⁰: genera un modelo predictivo de mortalidad a 2 y 4 años en una cohorte de 6.975 paciente en seguimiento por IC crónica. Emplea 12 variables clínicas, analíticas y ecocardiográficas de fácil determinación.

5) CHARM Score¹⁷²: en una cohorte de 7.599 pacientes con IC crónica, emplea 21 variables clínicas, ecocardiográficas y electrocardiográficas de fácil determinación para predecir el riesgo de mortalidad a 2 años. Infraestima ligeramente la mortalidad predicha respecto a la observada.

6) AHEAD Score¹⁹¹: elabora un modelo predictivo de riesgo de mortalidad a 1, 3, 5 y 7,5 años en una cohorte de 5.846 pacientes que

ingresan por un episodio de descompensación de IC. Se caracteriza por su gran sencillez, ya que se elabora a partir de 5 variables de fácil determinación: presencia de FA, nivel de hemoglobina, edad, parámetros de función renal y presencia de DM. Su capacidad discriminativa aumenta al largo plazo.

7) HF-Action Score¹⁹²: desarrolla un modelo predictivo de mortalidad a 1 año en una cohorte de 2.331 pacientes en seguimiento por IC crónica. También presenta una gran sencillez, ya que se elabora a partir de 4 variables: IMC, urea sérica, sexo masculino y capacidad de ejercicio físico del paciente.

8) CVM-HF Index¹⁹³: se trata de un modelo predictivo de mortalidad a 1 año desarrollado en una cohorte de 807 pacientes en seguimiento por IC crónica. Incluye 13 variables clínicas, terapéuticas y ecocardiográficas.

9) 3C-HF Score¹⁹⁴: elabora un modelo predictivo de mortalidad a un año a partir de una cohorte europea de 6.274 pacientes con IC. Incluye 11 variables clínicas, ecocardiográficas y terapéuticas; y se trata del modelo predictivo con mejor capacidad discriminativa.

10) MECKI Score¹⁹⁵: desarrolla un modelo predictivo de mortalidad a 1, 2, 3 y 4 años en una cohorte de 2.716 pacientes en seguimiento por

IC-FER. Aunque tiene una buena capacidad discriminativa, que se va reduciendo a largo plazo, precisa para su cálculo variables más complejas como el consumo pico de oxígeno.

La capacidad discriminativa de estos modelos, expresado como su área bajo la curva ROC, varía entre 0,63 y 0,87.

Existen modelos específicos para predecir la mortalidad a corto plazo en pacientes que ingresan por un episodio de descompensación de IC. En estos modelos ganan peso como factores discriminativos aquellos que valoran la situación funcional y grado de dependencia de los pacientes. Entre ellos destacan:

1) Un estudio de más de 65.000 pacientes ingresados por un episodio de descompensación de IC, sobre los que se desarrolló un modelo predictivo de mortalidad a 30 días. Entre las variables incluidas en el modelo destacaban la presencia de un cáncer metastásico, que el paciente estuviera en seguimiento por una unidad de cuidados paliativos y que hubiera estado ingresado durante el año previo¹⁹⁶.

2) Un estudio con 1.059 pacientes mayores de 65 años ingresados por un episodio de descompensación de IC en quienes se empleó como modelo predictivo de mortalidad a 30 días la escala ISAR¹⁹⁷. La escala ISAR valora fundamentalmente el grado de autonomía de los pacientes

y, en este estudio, mostró una aceptable capacidad predictiva del riesgo de mortalidad a 30 días¹⁹⁸.

3) La escala OPTIME-CHF permite elaborar un modelo predictivo de mortalidad a 60 días en una cohorte de 949 pacientes que ingresan por un episodio de descompensación de IC. Presenta buen poder discriminativo y es de fácil determinación a través de las siguientes variables: edad, clase funcional NYHA, sodio sérico al ingreso, urea sérica al ingreso y TAs al ingreso¹⁹⁹.

4) MESSI-AHF Score²⁰⁰: desarrolla un modelo predictivo de mortalidad a 30 días sobre una cohorte de 4.867 pacientes que ingresan por un episodio de descompensación de IC. Tiene en cuenta diferentes variables clínicas y analíticas, así como la situación funcional del paciente y su grado de autonomía.

La capacidad discriminativa de estos modelos, expresado como su área bajo la curva ROC, varía entre 0,70 y 0,83.

Existen también algunos modelos predictivos de mortalidad intrahospitalaria en pacientes que ingresan por descompensación de IC. Un ejemplo es el "ADHERE risk tree"²⁰¹. Elabora un árbol de toma de decisiones para establecer el riesgo de mortalidad de los pacientes.

Tiene en cuenta los niveles de BUN sérico, las cifras de TAs y los niveles de creatinina sérica.

2.3 Modelos predictivos de reingreso en insuficiencia cardíaca

Siguiendo la misma dinámica, existen modelos predictivos de riesgo de reingreso en los pacientes hospitalizados por IC. Algunos de los modelos predictivos de riesgo de reingreso en los pacientes con IC son los siguientes:

1) Un estudio sobre 42.731 pacientes ingresados por IC en el estado de Nueva York durante 1.995. Se estableció un modelo predictivo de reingreso hospitalario durante el primer año tras el alta sobre una base de 15 variables clínicas y sociológicas²⁰².

2) Un modelo predictivo de riesgo de reingreso a 6 meses elaborado sobre una cohorte de 1.129 pacientes ingresados por descompensación de IC en 18 hospitales del estado de Connecticut en 1.994 y 1.995. Es un modelo sencillo elaborado a partir de 4 variables: cifra de creatinina al alta, ingreso previo por IC, DM concomitante e ingreso durante el año previo⁴⁹.

3) Un modelo predictivo de reingreso a 30 días desarrollado sobre una cohorte de 24.163 pacientes ingresados por IC entre 2004 y 2006 en

Estados Unidos. Es un modelo complejo, que incluye más de 30 variables sin lograr una gran capacidad discriminativa²⁰³.

4) Un modelo predictivo de riesgo de reingreso a 30 días, elaborado con más de 30 variables obtenidas de más de medio millón de hospitalizaciones por IC. A pesar de su gran complejidad, se trata de un modelo con una pobre capacidad discriminativa²⁰⁴.

5) Un modelo predictivo de reingreso a 30 días elaborado sobre una base de datos de 1.372 casos de ingreso hospitalario por IC en la ciudad de Dallas en 2.007 y 2.008. Se caracteriza por lograr una mejor capacidad discriminativa a expensas de tener en cuenta la situación socioeconómica de los pacientes²⁰⁵.

6) Redin-SCORE²⁰⁶: sobre una cohorte española de 2.507 pacientes ingresados por un episodio de descompensación de IC, elabora modelos predictivos de riesgo de reingreso a un mes y a un año. El modelo de riesgo de reingreso a un mes se elabora sobre tres variables: signos de IC izquierda, función renal y cifra de NT-proBNP; mientras que el modelo de riesgo de reingreso a un año añade a las anteriores la FC, la presencia de anemia y el tamaño de la aurícula izquierda medida por ecocardiograma. Tienen una aceptable capacidad discriminativa.

En relación con los modelos predictivos de mortalidad, los modelos predictivos de reingreso se caracterizan por tener una peor capacidad discriminativa, con unos valores de área bajo la curva ROC que oscilan entre 0,59 y 0,73.

Una de las grandes debilidades de todos estos modelos predictivos es su escasa aplicación en la práctica clínica diaria a la hora de prestar asistencia a los pacientes. Entre los motivos de este fenómeno destacan la gran complejidad de algunos de los modelos, que a veces impiden tener todas las variables necesarias disponibles, o el hecho de que la estimación del riesgo no siempre permite realizar un acto terapéutico sobre el paciente que modifique sustancialmente este riesgo. Además, la mayoría de los eventos, muerte o reingreso, ocurren en los grupos de pacientes con riesgo predicho bajo o moderado, mientras que los grupos con riesgo predicho elevado registran un número más bajo de eventos; lo que muestra una pobre sensibilidad en estas herramientas clínicas. Los esfuerzos se orientan a tratar de generar modelos más precisos y con variables potencialmente modificables²⁰⁷.

2.4 Pronóstico en primer episodio de insuficiencia cardíaca

El desarrollo de modelos predictivos pronósticos es todavía muy pobre en pacientes ingresados por un primer episodio de IC. En estos

pacientes, la investigación se centra aún en conocer los factores asociados a peor pronóstico, de cara a poder desarrollar posteriormente modelos predictivos de riesgo de mortalidad y reingreso.

Entre los factores asociados a mayor riesgo de mortalidad en los pacientes que ingresan por un primer episodio de IC destacan: una mayor edad, el sexo femenino, la comorbilidad asociada y agrupada en el Índice de Charlson (DM, ERC, EPOC, anemia, cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica o enfermedad cerebro-vascular, demencia o malignidad), el deterioro de función renal en el momento del ingreso, las cifras más bajas de tensión arterial en el momento del ingreso, una FEVI baja o la ausencia de tratamiento con beta-bloqueantes, IECAs, ARA-II o estatinas²⁰⁸⁻²¹⁵. Estos trabajos evalúan los factores pronósticos de mortalidad a 1 y 2 años tras el ingreso por el primer episodio de IC, excepto Quirós López *et al.*²¹⁴, que prolongan el seguimiento de su cohorte durante 10 años.

Uno de los pocos modelos predictivos que existen en pacientes ingresados por un primer episodio de IC es el modelo PREDICE-SCORE que, a partir de 5 variables: edad, natremia al ingreso, creatinina al ingreso, diagnóstico fisiopatológico de IC (IC-FER vs IC-FEC) y grado de dependencia del paciente para las actividades básicas de la vida diaria; establece un modelo predictivo de mortalidad a un año. Su

capacidad discriminativa, expresada como el área bajo la curva ROC, es de 0,76²¹⁶.

II. JUSTIFICACIÓN, ALCANCE, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1. Justificación y alcance

Resulta de gran interés poder establecer el pronóstico de los pacientes con IC y estimar su riesgo de mortalidad y reingreso con el paso del tiempo. Conocer el pronóstico permitirá optimizar la forma de seguimiento y cuidados de estos pacientes de cara a tratar de evitar ingresos hospitalarios, mejorar su capacidad funcional y calidad de vida y, consecuentemente, optimizar el empleo de recursos para la atención a pacientes con IC. Aunque esta situación está muy estudiada en el caso de pacientes con IC crónica, el estudio de factores pronósticos y generación de modelos predictivos está mucho menos desarrollado en los pacientes que ingresan por un primer episodio de IC, población a la que se pretende beneficiar con el trabajo desarrollado en este estudio.

El diseño de modelos predictivos de riesgo de mortalidad y reingreso a corto plazo en los pacientes que ingresan por un primer episodio de IC permitirá seleccionar aquellos pacientes que precisan un seguimiento más estrecho en el momento del alta hospitalaria, de cara a tratar de evitar reingresos y mortalidad precoces tras un primer ingreso por IC. El modelo predictivo ideal deberá ser sencillo en su desarrollo, emplear variables de fácil obtención y preferiblemente modificables, ser fácil de aplicar y presentar un alto poder discriminativo.

El objetivo de este trabajo es diseñar modelos predictivos de mortalidad y reingreso precoces en pacientes que ingresan por su primer episodio de IC, tratando de aproximarse lo máximo posible a las características descritas de cómo debe ser un modelo predictivo óptimo en esta población.

2. Hipótesis

Es posible identificar subgrupos de pacientes con pronóstico predecible en términos de mortalidad y reingreso a corto plazo (un mes) entre los pacientes que ingresan por su primer episodio de insuficiencia cardíaca, mediante la combinación de variables clínicas, terapéuticas, biológicas y demográficas de fácil determinación. Estos modelos permitirán diseñar la estrategia de tratamiento y seguimiento más adecuada para cada uno de los pacientes ingresados por un primer episodio de insuficiencia cardíaca, en función de su pronóstico estimado.

3. Objetivos

3.1 Objetivo principal

Desarrollar modelos predictivos de riesgo de mortalidad y reingreso a un mes en pacientes que ingresan por un primer episodio de insuficiencia cardíaca.

3.2 Objetivos secundarios

1. Identificar otras variables con impacto pronóstico, medido como mortalidad y reingreso a un mes; en pacientes que ingresan por un primer episodio de insuficiencia cardíaca, aunque no formen parte de los modelos predictivos finales.
2. Describir las características clínicas, biológicas y demográficas de los pacientes ingresados por un primer episodio de insuficiencia cardíaca y determinar la posible existencia de diferencias en función de sus tasas de mortalidad y reingreso a un mes.
3. Describir el manejo diagnóstico (realización de pruebas complementarias) en pacientes hospitalizados por un primer episodio de insuficiencia cardíaca y determinar la posible existencia de diferencias en función de sus tasas de mortalidad y reingreso a un mes.

4. Describir el tratamiento prescrito al alta en pacientes ingresados por un primer episodio de insuficiencia cardíaca y determinar la posible existencia de diferencias en función de sus tasas de mortalidad y reingreso a un mes.

III. MATERIALES Y MÉTODOS

1. Diseño y participantes

PREDICE (PREdicción Desenlaces en Insuficiencia Cardíaca en España, FIS "PI07/0945") es un estudio observacional, analítico y multicéntrico, de cohorte histórica, en el que participan tres hospitales españoles de tercer nivel con áreas de referencia de más de 500.000 habitantes: Hospital Universitario 12 de Octubre (Madrid), Hospital Universitario Virgen del Rocío (Sevilla) y Hospital Universitario Nuestra Señora de Valme (Sevilla). Sus objetivos principales son elaborar reglas pronósticas en pacientes que ingresan por un primer episodio de IC, evaluar la calidad y variabilidad de la asistencia prestada y determinar posibles desigualdades en la asistencia respecto al género.

La población del estudio incluye un total de 600 pacientes mayores de 18 años que ingresan a través del Servicio de Urgencias por un primer episodio de IC (siguiendo los criterios diagnósticos de Framingham⁷⁹) entre los años 2003 y 2006. Los criterios de inclusión son: ingreso por primer episodio de IC entre el 1 de enero de 2003 y el 31 de diciembre de 2006, edad mayor a 18 años y residencia en área de referencia del hospital. Se excluyen del estudio aquellos pacientes con diagnóstico previo de IC y aquellos en los que la IC aparece como una complicación del motivo original de ingreso. Se realizó un seguimiento de un año tras el momento del ingreso.

2. Cálculo del tamaño muestral

Para poder establecer modelos predictivos sobre una base de 40 variables iniciales candidatas (no todas incluidas en el modelo final), estimando una mortalidad del 10% en el primer mes²¹⁷ y una tasa de pérdida de información sobre los desenlaces del 10%, y para un nivel de confianza del 95%; se calculó un tamaño muestral necesario de 600 pacientes²¹⁸.

3. Recogida y análisis de datos

Los datos se obtuvieron a través de la historia clínica hospitalaria completa de cada paciente, mediante un cuaderno de recogida de datos elaborado expresamente para el proyecto PREDICE (anexo I) y complementado con un manual de instrucciones para facilitar su cumplimentación (anexo II). Los datos de seguimiento se recogieron a partir de los registros clínicos ambulatorios. El protocolo de estudio recoge variables epidemiológicas, clínicas, analíticas, pruebas complementarias y tratamiento prescrito al alta.

Se garantizó la confidencialidad de la información de acuerdo con la legislación vigente relativa a bases de datos personales, mediante la protección y anonimato de los datos de identificación de los pacientes.

La gestión y análisis de datos se realizó de forma centralizada. Todos los datos fueron traspasados a soporte magnético mediante los siguientes procedimientos operativos: doble introducción de la información, contraste automático de datos, detección de valores atípicos y rutinas de depuración lógicas para detección de inconsistencias.

Variables de estudio

a) Variables independientes: sexo del paciente, edad y servicio de ingreso [Medicina Interna, Cardiología, Unidad de Corta Estancia (UCE) u otro].

b) Variables independientes de control: grado de autonomía del paciente (independiente para las actividades básicas de la vida diaria²¹⁹, independiente para las actividades instrumentales²²⁰), soporte socio-familiar (vive solo, vive con la familia, vive institucionalizado), grado de disnea basal según clase funcional NYHA, hábitos tóxicos (tabaco y alcohol), factores de riesgo cardiovascular (DM, dislipemia, HTA, obesidad, SM), comorbilidad asociada: cardiológica (cardiopatía isquémica, FA, valvulopatías), EPOC, enfermedad vascular periférica, ERC, patología tiroidea, patología psiquiátrica, enfermedades reumatológicas, enfermedades hepáticas; hallazgos físicos al ingreso: tensión arterial, frecuencia cardíaca,

edemas en miembros inferiores, crepitantes pulmonares, hepatomegalia, etc; hallazgos de laboratorio al ingreso: niveles de hemoglobina, creatinina sérica, sodio, potasio, glucosa; realización de pruebas diagnósticas: ecocardiograma, coronariografía; tratamiento farmacológico prescrito al alta y consejos dietéticos y sobre los hábitos de vida. Se calculó en cada paciente su puntuación en el Índice de Charlson¹⁶⁷ y en la escala CHA₂DS₂-VASc¹⁶⁹. A partir de la cifra de creatinina sérica al ingreso, se estimó para cada paciente el filtrado glomerular mediante la ecuación MDRD²²¹.

c) Variables de resultado: mortalidad y reingreso uno, tres y doce meses tras el ingreso hospitalario por un primer episodio de IC. Se expresan de forma dicotómica en función de la ocurrencia o no ocurrencia del evento.

4. Análisis estadístico

En primer lugar, se realizó un análisis descriptivo de la muestra y comparativo según mortalidad y reingreso a un mes. Las variables continuas se presentan como media y desviación estándar o mediana y rango intercuartílico. Las variables categóricas se expresan como frecuencias absolutas y relativas. La significación estadística de la comparación de proporciones se determina mediante el test Ji-cuadrado o test exacto de Fisher para tablas de contingencia. La

significación estadística de la comparación de variables continuas se determina mediante los test t-Student o ANOVA, si hay más de dos grupos. En caso de incumplir la asunción de normalidad, se utilizan los test no paramétricos de Wilcoxon-Mann-Withney o Kruskal-Wallis, si hay más de dos grupos.

Con las variables que resultaron estadísticamente significativas y con aquellas que consideramos clínicamente relevantes, realizamos un análisis multivariante de regresión logística binaria para estimar el riesgo atribuible a cada variable de mortalidad y reingreso un mes tras el ingreso inicial por un primer episodio de IC. Las variables con mayor poder discriminativo se presentan a través la razón de posibilidades ("odds ratio") junto con el intervalo de confianza al 95% obtenido del modelo de regresión logística, y serán las variables que se empleen para la elaboración de los modelos predictivos de muerte y reingreso.

Para determinar el número de variables a incluir en cada uno de los modelos predictivos, se mantuvo la proporción de una variable por cada diez eventos observados (muerte o reingreso, respectivamente para cada uno de los dos modelos diseñados)²²². La capacidad de discriminación de los modelos predictivos finales es presentada junto al área bajo la curva Característica Operativa del Receptor (curva ROC, en sus siglas en inglés).

Los modelos predictivos de regresión logística permiten estimar el riesgo de mortalidad y reingreso a un mes de cada paciente incluido en el estudio. Para facilitar la aplicabilidad de estos modelos predictivos y la estimación del riesgo, diseñamos una serie de herramientas de fácil aplicación. Por un lado, los modelos de regresión logística fueron convertidos en sistemas de puntuación que predicen la probabilidad individual de cada paciente de muerte o reingreso un mes después de haber ingresado por un primer episodio de IC. Las variables cuantitativas fueron agrupadas en categorías, de modo que las categorías que otorgan un peor pronóstico respecto a la establecida como referencia aumentan la puntuación individual, lo que supone un mayor riesgo de mortalidad o reingreso. El incremento de la puntuación depende del coeficiente de riesgo asociado a cada variable y que se obtiene del modelo de regresión logística. Este sistema de puntuación basado en establecer categorías que incrementan el riesgo de sufrir el evento está fundamentado en la metodología de desarrollo de sistemas de puntuación implementada en el estudio Framingham²²³. Además, aportamos una herramienta web para calcular el riesgo individual de cada paciente de mortalidad y reingreso un mes tras el ingreso inicial por un primer episodio de IC. Para emplear esta calculadora es necesario conocer el valor de cada una de las variables incluidas en el modelo predictivo. El cálculo de probabilidad se fundamenta en el coeficiente de riesgo obtenido del modelo de regresión logística para cada una de las variables. Por último, creamos unas tablas de rangos

para estimar la probabilidad de muerte o reingreso en función de los valores de cada paciente en las diferentes variables incluidas en los modelos predictivos.

El nivel de significación estadística se estableció para un valor $p < 0,05$.

Para el análisis estadístico, se emplearon los softwares SAS® 9.04 (University Edition), IBM® SPSS® Statistics 24, R Core Team (2017) y EPIDAT.

5. Consideraciones éticas

En el desarrollo del estudio PREDICE se aplicaron los principios éticos recogidos en la última revisión vigente de la declaración de Helsinki. Al ser un estudio observacional y de cohorte histórica en el que los pacientes no reciben una intervención específica por su inclusión en el mismo, no se solicitó permiso de inclusión a los pacientes. Por respeto a la confidencialidad, y dado que la identidad de los pacientes no afectaba al desarrollo del estudio, se codificó cada caso para mantener el anonimato y mantener cegada la identidad de cada paciente para los investigadores durante el análisis de datos. El estudio PREDICE contó con la aprobación oficial del Comité Ético de los tres hospitales participantes y se realiza de acuerdo con los Criterios de Buena Práctica Clínica.

IV. RESULTADOS

1. Características demográficas y clínico-biológicas (tablas 4 y 5)

La edad media de los pacientes fue de 73,57 años (DE 12,33) y el 50,8% eran mujeres. La duración media del ingreso fue de 11,60 días (DE 12,16) y el 66,7% de los pacientes ingresaron en servicios de Medicina Interna. El 89,5% de los pacientes eran independientes para las actividades básicas de la vida diaria (ABVD) y el 71,1% presentaban una clase funcional NYHA I o II. Un 30% eran fumadores habituales y un 16,2% consumía habitualmente bebidas alcohólicas.

Entre los factores de riesgo cardiovascular (FRCV), el más frecuente fue la HTA (65,2%), seguido de la DM (41,7%), la hipercolesterolemia (26%) y la obesidad (19%). Un 6,8% de los pacientes presentaban síndrome metabólico.

Un 26,7% de los pacientes presentaban enfermedad valvular cardíaca, un 16,3% cardiopatía isquémica y un 8% cardiopatía hipertensiva.

Entre las comorbilidades asociadas, la más frecuente fue la FA (41,7%), seguida de la anemia (37,8%) y la EPOC (19,2%). Un 12,5% de los pacientes presentaban ERC, un 11,2% enfermedad vascular periférica y un 7% enfermedad cerebro-vascular. La enfermedad

tiroidea estaba presente en el 5% de los pacientes. La puntuación media en el Índice de Charlson fue de 5,04 (DE 2,43) y la puntuación media en la escala CHA₂DS₂-VASc fue de 3,16 (DE 1,61).

Entre los hallazgos físicos al ingreso, la TAs media fue 143,08 mmHg (DE 31,36), la TAd media fue 78,53 mmHg (DE 18,56) y la FC media fue 96,29 latidos por minuto (DE 26,37). Un 71,7% de los pacientes presentaban crepitantes pulmonares y un 63,2% edemas en miembros inferiores. Un 7,7% de los pacientes ingresaron con diagnóstico clínico de edema agudo de pulmón.

Entre los datos de laboratorio, la hemoglobina media al ingreso fue de 12,84 gr/dl (DE 2,26), la creatinina 1,22 mg/dl (DE 0,94) y el filtrado glomerular estimado (FGe) 73,52 ml/min/1,73m² (DE 38,63). Las cifras medias de sodio y potasio fueron 138,09 mEq/l (DE 4,61) y 4,33 mEq/l (DE 0,69), respectivamente. La glucemia plasmática media fue de 158,76 mg/dl (DE 81,66).

45 pacientes reingresaron durante el primer mes tras el alta, lo que supone una tasa de reingreso en el primer mes del 7,5%. 39 pacientes fallecieron durante el primer mes tras el ingreso, lo que supone una tasa de mortalidad del 6,5% en el primer mes tras el ingreso.

1.1 Estratificación según reingreso a un mes (tabla 4)

En la tabla 4 se comparan las características demográficas y clínico-biológicas en función de que los pacientes reingresaran o no durante el primer mes tras el alta hospitalaria.

<i>Tabla 4 (1 de 2). Características generales de los pacientes al ingreso y diferencias en función de reingresos a un mes.</i>				
Característica	Población total (n=600; 100%)	Reingreso (n=45; 7,5%)	No reingreso (n=555; 92,5%)	p
Edad en años, media (DE)	73,57 (12,33)	76,07 (11,91)	73,37 (12,35)	0,055
Sexo				
- Hombres	295 (49,2%)	19 (42,2%)	276 (49,7%)	0,41
- Mujeres	305 (50,8%)	26 (57,8%)	279 (50,3%)	
Servicio de ingreso:				
- Medicina Interna	400 (66,7%)	38 (84,4%)	362 (65,2%)	0,02
- Cardiología	90 (15%)	2 (4,4%)	88 (15,8%)	
- UCE	106 (17,7%)	5 (11,1%)	101 (18,2%)	
- Desconocido	4 (0,8%)	0	4 (0,8%)	
Estancia media en días, media (DE)	11,60 (12,16)	16,44 (32,95)	11,30 (8,43)	0,006
Autonomía:				
- Independiente ABVD	537 (89,5%)	39 (86,7%)	498 (89,7%)	0,45
- Independiente actividades instrumentales	521 (86,8%)	38 (84,4%)	483 (87%)	0,62
Clase funcional basal:				
- NYHA I	203 (33,8%)	11 (24,4%)	192 (34,6%)	0,58
- NYHA II	224 (37,3%)	19 (42,2%)	205 (36,9%)	
- NYHA III	136 (22,7%)	12 (26,7%)	124 (22,3%)	
- NYHA IV	37 (6,2%)	3 (6,7%)	34 (6,1%)	
Hábitos tóxicos:				
- Fumador	180 (30%)	4 (13,3%)	176 (42,7%)	0,006
- Alcoholismo	97 (16,2%)	4 (14,3%)	93 (24,9%)	0,37
FRCV:				
- HTA	391 (65,2%)	30 (66,7%)	361 (65%)	0,82
- Diabetes mellitus	250 (41,7%)	20 (44,4%)	230 (41,4%)	0,69
- Hipercolesterolemia	156 (26%)	20 (44,4%)	136 (24,5%)	0,003
- Obesidad	114 (19%)	6 (13,3%)	108 (19,5%)	0,31
- SM	41 (6,8%)	3 (6,7%)	38 (6,8%)	1

Tabla 4 (2 de 2). Características generales de los pacientes al ingreso y diferencias en función de reingresos a un mes.

Característica	Población total (n=600; 100%)	Reingreso (n=45; 7,5%)	No reingreso (n=555; 92,5%)	p
Enfermedades cardíacas:				
- Cardiopatía isquémica	98 (16,3%)	8 (17,8%)	90 (16,2%)	0,78
- Cardiopatía hipertensiva	48 (8%)	6 (13,3%)	42 (7,6%)	0,16
- Valvulopatía	160 (26,7%)	15 (33,3%)	145 (26,1%)	0,29
Comorbilidades:				
- EPOC	115 (19,2%)	11 (24,4%)	104 (18,7%)	0,35
- Fibrilación auricular	250 (41,7%)	21 (46,7%)	229 (41,3%)	0,47
- Enfermedad cerebro-vascular	42 (7%)	3 (6,7%)	39 (7%)	1
- Enfermedad renal crónica	75 (12,5%)	10 (22,2%)	65 (11,7%)	0,04
- Enfermedad vascular periférica	67 (11,2%)	3 (6,7%)	64 (11,5%)	0,31
- Hiponatremia	98 (16,3%)	6 (13,3%)	92 (16,6%)	0,57
- Anemia	227 (37,8%)	20 (44,4%)	207 (37,3%)	0,34
- Enfermedad tiroidea	30 (5%)	2 (4,4%)	28 (5%)	1
- Índice de Charlson, media (DE)	5,04 (2,43)	5,51 (1,82)	5,00 (2,48)	0,03
- CHA ₂ DS ₂ -VASc, media (DE)	3,16 (1,61)	3,44 (1,39)	3,14 (1,63)	0,22
Hallazgos físicos al ingreso:				
- TAs en mmHg, media (DE)	143,08 (31,36)	137,71 (29,49)	143,52 (31,49)	0,25
- TAd en mmHg, media (DE)	78,53 (18,56)	72,83 (16,78)	79,00 (18,63)	0,03
- FC en lpm, media (DE)	96,29 (26,37)	93,36 (23,50)	96,52 (26,59)	0,55
- Edemas en miembros inferiores	379 (63,2%)	31 (68,9%)	348 (62,7%)	0,40
- Crepitantes pulmonares	430 (71,7%)	35 (77,8%)	395 (71,2%)	0,34
- Ingurgitación venosa yugular	139 (23,2%)	19 (42,2%)	120 (21,6%)	0,002
- Reflujo hepato-yugular	29 (4,8%)	4 (8,9%)	25 (4,5%)	0,26
- Hepatomegalia	76 (12,7%)	4 (8,9%)	72 (13%)	0,42
- Tercer tono cardíaco	41 (6,8%)	2 (4,4%)	39 (7%)	0,75
- EAP	46 (7,7%)	3 (6,7%)	43 (7,7%)	1
Hallazgos de laboratorio al ingreso:				
- Hb en g/dl, media (DE)	12,84 (2,26)	12,38 (1,90)	12,88 (2,29)	0,08
- Creatinina en mg/dl, media (DE)	1,22 (0,94)	1,31 (0,79)	1,21 (0,95)	0,04
- FGe en ml/min/1,73m ² , media (DE)	73,52 (38,63)	61,27 (28,09)	74,52 (39,21)	0,02
- Sodio en mEq/l, media (DE)	138,09 (4,61)	137,90 (4,10)	138,11 (4,65)	0,63
- Potasio en mEq/l, media (DE)	4,33 (0,69)	4,38 (0,67)	4,33 (0,69)	0,52
- Glucemia en mg/dl, media (DE)	158,76 (81,66)	197,60 (118,72)	155,61 (77,19)	0,008

DE: desviación estándar; UCE: unidad de corta estancia; ABVD: actividades básicas de la vida diaria; NYHA: New York Heart Association; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; HTA: hipertensión arterial; SM: síndrome metabólico; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; TAs: tensión arterial sistólica; mmHg: milímetros de mercurio; TAd: tensión arterial diastólica; FC: frecuencia cardíaca; lpm: latidos por minuto; EAP: edema agudo de pulmón; Hb: hemoglobina; FGe: filtrado glomerular estimado.

Los pacientes que reingresaron tenían una edad media superior, aunque sin alcanzar la significación estadística en la diferencia de edad (76,07 vs 73,37 años; $p=0,055$), mientras que sí habían presentado una estancia hospitalaria significativamente más prolongada (16,44 vs 11,30 días; $p=0,006$). Los pacientes reingresados habían sido hospitalizados con mayor frecuencia en Medicina Interna que en Cardiología o que en unidades de corta estancia (84,4% vs 4,4% vs 11,1%; $p=0,02$).

Los pacientes reingresados presentaban menor frecuencia de hábito tabáquico (13,3% vs 42,7%; $p=0,006$) y mayor prevalencia de hipercolesterolemia (44,4% vs 24,5%; $p=0,003$), sin diferencias significativas en la frecuencia del resto de FRCV en función del reingreso al mes del alta.

La prevalencia de ERC era superior en los pacientes que reingresaron (22,2% vs 11,7%; $p=0,04$), así como la puntuación media en el Índice de Charlson (5,51 vs 5,00; $p=0,03$); sin otras diferencias significativas en el resto de las comorbilidades cardíacas y no cardíacas.

Entre los hallazgos físicos al ingreso, los pacientes que reingresaron presentaron una TAd media más baja (72,83 vs 79,00 mmHg; $p=0,03$) y mayor frecuencia de ingurgitación venosa yugular (42,2% vs 21,6%; $p=0,002$), sin diferencias significativas en el resto de los signos físicos.

Las cifras de creatinina y glucemia medias fueron superiores en los pacientes que reingresaron en el primer mes tras el alta: 1,31 vs 1,21 mg/dl; $p=0,04$ y 197,60 vs 155,61 mg/dl; $p=0,008$; respectivamente. El FGe fue inferior en los pacientes que reingresaron (61,27 vs 74,52 ml/min/1,73m²; $p=0,02$). No hubo otras diferencias significativas en el resto de los parámetros de laboratorio.

1.2 Estratificación según mortalidad a un mes (tabla 5)

En la tabla 5 se comparan las características demográficas y clínico-biológicas en función de que los pacientes fallecieran o no durante el primer mes tras el alta hospitalaria.

<i>Tabla 5 (1 de 3). Características generales de los pacientes al ingreso y diferencias en función de mortalidad a un mes.</i>				
Característica	Población total (n=600; 100%)	Éxitus a un mes (n=39; 6,5%)	Vivos a un mes (n=561; 93,5%)	<i>p</i>
Edad en años, media (DE)	73,57 (12,33)	79,82 (11,32)	73,13 (12,29)	<0,001
Sexo				
- Hombres	295 (49,2%)	17 (43,6%)	278 (49,6%)	0,47
- Mujeres	305 (50,8%)	22 (56,4%)	283 (50,4%)	
Servicio de ingreso:				
- Medicina Interna	400 (66,7%)	27 (69,2%)	373 (66,5%)	0,42
- Cardiología	90 (15%)	3 (7,7%)	87 (15,5%)	
- UCE	106 (17,7%)	8 (20,5%)	98 (17,5%)	
- Desconocido	4 (0,8%)	1 (2,6%)	3 (0,5%)	
Estancia media en días, media (DE)	11,60 (12,16)	10,32 (10,30)	11,78 (12,28)	0,08
Autonomía:				
- Independiente ABVD	537 (89,5%)	29 (74,4%)	508 (90,6%)	0,004
- Independiente actividades instrumentales	521 (86,8%)	25 (64,1%)	496 (88,4%)	<0,001

Tabla 5 (2 de 3). Características generales de los pacientes al ingreso y diferencias en función de mortalidad a un mes.

Característica	Población total (n=600; 100%)	Éxitus a un mes (n=39; 6,5%)	Vivos a un mes (n=561; 93,5%)	p
Clase funcional basal:				
- NYHA I	203 (33,8%)	8 (20,5%)	195 (34,8%)	
- NYHA II	224 (37,3%)	19 (48,7%)	205 (36,5%)	
- NYHA III	136 (22,7%)	11 (28,2%)	125 (22,3%)	
- NYHA IV	37 (6,2%)	1 (2,6%)	36 (6,4%)	0,16
Hábitos tóxicos:				
- Fumador	180 (30%)	7 (29,2%)	173 (41,4%)	0,33
- Alcoholismo	97 (16,2%)	1 (5%)	96 (25,2%)	0,07
FRCV:				
- HTA	391 (65,2%)	30 (76,9%)	361 (64,3%)	0,11
- Diabetes mellitus	250 (41,7%)	17 (43,6%)	233 (41,5%)	0,93
- Hipercolesterolemia	156 (26%)	7 (17,9%)	149 (26,5%)	0,23
- Obesidad	114 (19%)	9 (23,1%)	105 (18,7%)	0,50
- SM	41 (6,8%)	5 (12,8%)	36 (6,4%)	0,17
Enfermedades cardíacas:				
- Cardiopatía isquémica	98 (16,3%)	5 (12,8%)	93 (16,6%)	0,53
- Cardiopatía hipertensiva	48 (8%)	4 (10,3%)	44 (7,8%)	0,54
- Valvulopatía	160 (26,7%)	10 (25,6%)	150 (26,7%)	0,88
Comorbilidades:				
- EPOC	115 (19,2%)	8 (20,5%)	107 (19,1%)	0,82
- Fibrilación auricular	250 (41,7%)	14 (35,9%)	236 (42,1%)	0,45
- Enfermedad cerebro-vascular	42 (7%)	5 (12,8%)	37 (6,6%)	0,18
- Enfermedad renal crónica	75 (12,5%)	10 (25,6%)	65 (11,6%)	0,02
- Enfermedad vascular periférica	67 (11,2%)	5 (12,8%)	62 (11,1%)	0,79
- Hiponatremia	98 (16,3%)	12 (30,8%)	86 (15,3%)	0,01
- Anemia	227 (37,8%)	24 (61,5%)	203 (36,2%)	0,002
- Enfermedad tiroidea	30 (5%)	2 (5,1%)	28 (5%)	1
- Índice de Charlson, media (DE)	5,04 (2,43)	6,69 (2,60)	4,92 (2,38)	<0,001
- CHA ₂ DS ₂ -VASc, media (DE)	3,16 (1,61)	3,87 (1,52)	3,11 (1,61)	0,008
Hallazgos físicos al ingreso:				
- TAs en mmHg, media (DE)	143,08 (31,36)	136,93 (26,00)	143,51 (31,67)	0,25
- TAd en mmHg, media (DE)	78,53 (18,56)	72,44 (16,88)	78,96 (18,61)	0,055
- FC en lpm, media (DE)	96,29 (26,37)	99,48 (31,71)	96,06 (25,98)	0,70
- Edemas en miembros inferiores	379 (63,2%)	27 (69,2%)	352 (62,7%)	0,41
- Crepitantes pulmonares	430 (71,7%)	30 (76,9%)	400 (71,3%)	0,45
- Ingurgitación venosa yugular	139 (23,2%)	12 (30,8%)	127 (22,6%)	0,24
- Reflujo hepato-yugular	29 (4,8%)	2 (5,1%)	27 (4,8%)	0,71
- Hepatomegalia	76 (12,7%)	4 (10,3%)	72 (12,8%)	0,80
- Tercer tono cardíaco	41 (6,8%)	5 (12,8%)	36 (6,4%)	0,17
- EAP	46 (7,7%)	3 (7,7%)	43 (7,7%)	1

Tabla 5 (3 de 3). Características generales de los pacientes al ingreso y diferencias en función de mortalidad a un mes.

Característica	Población total (n=600; 100%)	Éxitos a un mes (n=39; 6,5%)	Vivos a un mes (n=561; 93,5%)	p
Hallazgos de laboratorio al ingreso:				
- Hb en g/dl, media (DE)	12,84 (2,26)	11,75 (2,14)	12,92 (2,26)	<0,001
- Creatinina en mg/dl, media (DE)	1,22 (0,94)	1,73 (1,34)	1,19 (0,89)	<0,001
- FGe en ml/min/1,73m ² , media (DE)	73,52 (38,63)	51,37 (34,46)	75,06 (38,45)	<0,001
- Sodio en mEq/l, media (DE)	138,09 (4,61)	136,59 (5,98)	138,20 (4,48)	0,053
- Potasio en mEq/l, media (DE)	4,33 (0,69)	4,55 (0,95)	4,32 (0,67)	0,10
- Glucemia en mg/dl, media (DE)	158,76 (81,66)	173,13 (109,28)	157,76 (79,42)	0,63

DE: desviación estándar; UCE: unidad de corta estancia; ABVD: actividades básicas de la vida diaria; NYHA: New York Heart Association; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; HTA: hipertensión arterial; SM: síndrome metabólico; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; TAS: tensión arterial sistólica; mmHg: milímetros de mercurio; TAd: tensión arterial diastólica; FC: frecuencia cardíaca; lpm: latidos por minuto; EAP: edema agudo de pulmón; Hb: hemoglobina; FGe: filtrado glomerular estimado.

Los pacientes fallecidos presentaban mayor edad media (79,82 vs 73,13 años; $p<0,001$) y tenían una menor frecuencia de independencia tanto para las ABVD (74,4% vs 90,6%; $p=0,004$) como para las actividades instrumentales (64,1% vs 88,4%; $p<0,001$).

No se observaron diferencias significativas en el sexo de los pacientes, su estancia media, el servicio de ingreso, la presencia de hábitos tóxicos, la clase funcional NYHA ni la prevalencia de FRCV o enfermedades cardíacas en función de la mortalidad al mes. Sí se observó una mayor prevalencia de ERC (25,6% vs 11,6%; $p=0,02$), hiponatremia (30,8% vs 15,3%; $p=0,01$) y anemia (61,5% vs 36,2%; $p=0,002$) en los pacientes que fallecieron en el primer mes tras el ingreso. Los pacientes fallecidos presentaban mayor puntuación media

en el Índice de Charlson (6,69 vs 4,92; $p<0,001$) y en la escala CHA₂DS₂-VASc (3,87 vs 3,11; $p=0,008$).

No hubo diferencias significativas en los hallazgos físicos al ingreso en función de la mortalidad al mes. Los pacientes fallecidos presentaron menores cifras de hemoglobina (11,75 vs 12,92 gr/dl; $p<0,001$) y FGe (51,37 vs 75,06 ml/min/1,73m²; $p<0,001$) en el momento del ingreso; sin diferencias significativas en las cifras de sodio, potasio ni glucemia.

2. Pruebas complementarias y tratamiento (tablas 6 y 7)

Se realizó ecocardiograma al 73,5% de los pacientes incluidos en el estudio, y coronariografía al 17,2%. Un 51% de los pacientes presentaban IC-FEC y un 17,7% IC-FER. No se determinó la FEVI en el 31,3% de los pacientes. Se trataba de un grupo de pacientes de edad más avanzada, mayor carga de comorbilidad, mayor grado de dependencia y que presentaron mayor tasa de mortalidad durante el primer mes de seguimiento con respecto a aquellos pacientes en los que sí se determinó la FEVI (13,8% vs 3,2%; $p<0,001$).

En cuanto al tratamiento, al 72% de los pacientes se le dio consejo sobre hábitos de vida, se prescribió tratamiento con beta-bloqueantes

al 31,3% de los pacientes, con un IECA al 54,7% y con un ARA-II al 17,3%. Un 25,3% de los pacientes recibieron tratamiento con digoxina y un 7,2% con digoxina y un beta-bloqueante en combinación. Se prescribió diltiazem o verapamilo a un 5% de los pacientes, fármacos antagonistas de la aldosterona al 15,8% y estatinas al 25%. Un 73,2% de los pacientes recibieron el alta bajo tratamiento con diuréticos de asa, un 1% con hidralacina y un 11,7% con mononitrato de isosorbide. El 33,8% de los pacientes estaban anticoagulados en el momento del alta, el 43,8% antiagregados y un 6% de los pacientes recibieron tratamiento combinado con antiagregante y anticoagulante.

2.1 Estratificación según reingreso a un mes (tabla 6)

En la tabla 6 se comparan las pruebas complementarias realizadas y los tratamientos prescritos en el momento del alta en función de que los pacientes reingresaran o no durante el primer mes tras el alta hospitalaria. No hubo diferencias significativas en la realización de ecocardiograma ni coronariografía, ni en el diagnóstico fisiopatológico de la disfunción ventricular establecido según la FEVI.

Los pacientes que reingresaron recibieron mayor frecuencia de tratamiento con verapamilo o diltiazem (13,3% vs 4,3%; $p=0,01$), sin otras diferencias significativas en la prescripción farmacológica en función del reingreso a un mes.

Tabla 6. Pruebas diagnósticas realizadas y tratamiento prescrito al alta según reingreso a un mes.

	Población total (n=600; 100%)	Reingreso (n=45; 7,5%)	No reingreso (n=555; 92,5%)	p
Ecocardiograma:				
- Sí	441 (73,5%)	32 (71,1%)	409 (73,7%)	0,70
- No	159 (26,5%)	13 (28,9%)	146 (26,3%)	
Disfunción ventricular:				
- IC sistólica (FEVI < 40%)	106 (17,7%)	11 (24,4%)	95 (17,1%)	0,26
- IC diastólica (FEVI ≥ 40%)	306 (51%)	18 (40%)	288 (51,9%)	
- FEVI desconocida	188 (31,3%)	16 (35,6%)	172 (31%)	
Coronariografía:				
- Sí	103 (17,2%)	12 (26,7%)	91 (16,4%)	0,07
- No	497 (82,8%)	33 (73,3%)	464 (83,6%)	
Tratamiento:				
- Consejos sobre hábitos de vida	432 (72%)	36 (80%)	396 (71,4%)	0,21
- Beta-bloqueantes	188 (31,3%)	10 (22,2%)	178 (32,1%)	0,17
- Digoxina	152 (25,3%)	10 (22,2%)	142 (25,6%)	0,61
- Diltiazem o verapamilo	30 (5%)	6 (13,3%)	24 (4,3%)	0,01
- Beta-bloqueante + digoxina	43 (7,2%)	1 (2,2%)	42 (7,6%)	0,23
- IECA	328 (54,7%)	26 (57,8%)	302 (54,4%)	0,66
- ARA II	104 (17,3%)	5 (11,1%)	99 (17,8%)	0,25
- Antagonistas de la aldosterona	95 (15,8%)	6 (13,3%)	89 (16%)	0,63
- Diuréticos de asa	439 (73,2%)	38 (84,4%)	401 (72,3%)	0,07
- Anticoagulantes	203 (33,8%)	18 (40%)	185 (33,3%)	0,36
- Antiagregantes	263 (43,8%)	20 (44,4%)	243 (43,8%)	0,93
- Antiagregante + anticoagulante	36 (6%)	4 (8,9%)	32 (5,8%)	0,33
- Estatinas	150 (25%)	15 (33,3%)	135 (24,3%)	0,17
- Hidralacina	6 (1%)	1 (2,2%)	5 (0,9%)	0,37
- Mononitrato de isosorbide	70 (11,7%)	6 (13,3%)	64 (11,5%)	0,71

IC: insuficiencia cardíaca; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; ARA II: antagonista del receptor de la angiotensina II.

2.2 Estratificación según mortalidad a un mes (tabla 7)

En la tabla 7 se comparan las pruebas complementarias realizadas y los tratamientos prescritos en el momento del alta en función de que

los pacientes fallecieran o no durante el primer mes tras el alta hospitalaria.

<i>Tabla 7. Pruebas diagnósticas realizadas y tratamiento prescrito al alta según mortalidad a un mes.</i>				
	Población total (n=600; 100%)	Éxito (n=39; 6,5%)	Supervivientes (n=561; 93,5%)	p
Ecocardiograma:				
- Sí	441 (73,5%)	15 (38,5%)	426 (75,9%)	<0,001
- No	159 (26,5%)	24 (61,5%)	135 (24,1%)	
Disfunción ventricular:				
- IC sistólica (FEVI < 40%)	106 (17,7%)	8 (20,5%)	98 (17,5%)	<0,001
- IC diastólica (FEVI ≥ 40%)	306 (51%)	5 (12,8%)	301 (53,7%)	
- FEVI desconocida	188 (31,3%)	26 (66,7%)	162 (28,9%)	
Coronariografía:				
- Sí	103 (17,2%)	5 (12,8%)	98 (17,5%)	0,45
- No	497 (82,8%)	34 (87,2%)	463 (82,5%)	
Tratamiento:				
- Consejos sobre hábitos de vida	432 (72%)	10 (25,6%)	422 (75,2%)	<0,001
- Beta-bloqueantes	188 (31,3%)	5 (12,8%)	183 (32,6%)	0,016
- Digoxina	152 (25,3%)	4 (10,3%)	148 (26,4%)	0,02
- Diltiazem o verapamilo	30 (5%)	4 (10,3%)	26 (4,6%)	0,12
- Beta-bloqueante + digoxina	43 (7,2%)	1 (2,6%)	42 (7,5%)	0,34
- IECA	328 (54,7%)	10 (25,6%)	318 (56,7%)	<0,001
- ARA II	104 (17,3%)	7 (17,9%)	97 (17,3%)	0,91
- Antagonistas de la aldosterona	95 (15,8%)	4 (10,3%)	91 (16,2%)	0,32
- Diuréticos de asa	439 (73,2%)	22 (56,4%)	417 (74,3%)	0,01
- Anticoagulantes	203 (33,8%)	9 (23,1%)	194 (34,6%)	0,14
- Antiagregantes	263 (43,8%)	11 (28,2%)	252 (44,9%)	0,04
- Antiagregante + anticoagulante	36 (6%)	2 (5,1%)	34 (6,1%)	1
- Estatinas	150 (25%)	0 (0%)	150 (26,7%)	<0,001
- Hidralacina	6 (1%)	1 (2,6%)	5 (0,9%)	0,33
- Mononitrato de isosorbide	70 (11,7%)	5 (12,8%)	65 (11,6%)	0,79
IC: insuficiencia cardíaca; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; ARA II: antagonista del receptor de la angiotensina II.				

A los pacientes fallecidos se les realizó menos frecuentemente ecocardiograma que a aquellos que sobrevivieron más de un mes tras el ingreso (38,5% vs 75,9%; $p < 0,001$), sin diferencias significativas

en la realización de coronariografía. Los pacientes fallecidos tenían con mayor frecuencia una FEVI desconocida en comparación con los supervivientes (66,7% vs 28,9%; $p<0,001$). La proporción de pacientes con FEVI $<40\%$ era similar en el grupo de pacientes fallecidos en el primer mes frente a los supervivientes (20,5% vs 17,5%). Sin embargo, la proporción de pacientes con FEVI $\geq 40\%$ era superior en el grupo de pacientes supervivientes (53,7% vs 12,8%).

A nivel terapéutico, los pacientes fallecidos recibieron con menor frecuencia al alta consejo sobre hábitos de vida (25,6% vs 75,2%, $p<0,001$), tratamiento beta-bloqueante (12,8% vs 32,6%; $p=0,01$), tratamiento con digoxina (10,3% vs 26,4%; $p=0,02$), tratamiento con un IECA (25,6% vs 56,7%; $p<0,001$), tratamiento con diuréticos de asa (56,4% vs 74,3%; $p=0,01$), tratamiento antiagregante (28,2% vs 44,9%; $p=0,04$) y tratamiento con estatinas (0% vs 26,7%, $p<0,001$). No hubo otras diferencias significativas en los tratamientos prescritos en función de la mortalidad durante el primer mes tras el alta.

3. Modelo predictivo de riesgo de reingreso a un mes

3.1 Identificación y selección de variables con mayor poder predictivo. Elaboración del modelo predictivo

Una vez identificadas aquellas variables que presentan diferencias estadísticamente significativas en función del reingreso al mes, se realizó un análisis multivariante de regresión logística binaria que incluyó tanto las variables que mostraron diferencias estadísticamente significativas como aquellas variables que, aunque no mostraran diferencias significativas, han demostrado ser factores robustos de predicción de reingreso en otros estudios. Al haberse observado un total de 45 reingresos durante el primer mes tras el ingreso, el modelo predictivo debía estar compuesto por un total máximo de cuatro variables predictoras. Así, se realizó un análisis multivariante de regresión logística binaria ajustado por edad, duración de la estancia del ingreso, hábito tabáquico, comorbilidad (hipercolesterolemia y ERC), hallazgos físicos al ingreso (TAd e ingurgitación venosa yugular), parámetros de laboratorio al ingreso (glucemia, hemoglobina y FGe), clase funcional NYHA, FEVI, puntuación en el Índice de Charlson y tratamientos empleados (IECAs, beta-bloqueantes y diuréticos de asa). Las variables que se mantuvieron como predictoras independientes de mayor riesgo de reingreso a un mes fueron las cifras de glucemia y TAd en el momento del ingreso, la presencia de

ingurgitación venosa yugular al ingreso y la presencia de hipercolesterolemia asociada (tabla 8).

<i>Tabla 8. Análisis multivariante de regresión logística binaria para estimar riesgo de reingreso un mes tras el ingreso.</i>			
	OR	IC 95%	p
Edad (por aumento de un año)	1,01	0,97-1,05	0,44
Estancia media (por aumento de un día)	1,01	0,99-1,03	0,11
NYHA I	Referencia		
NYHA II	1,73	0,74-4,04	0,19
NYHA III	1,53	0,59-3,99	0,37
NYHA IV	1,24	0,30-5,06	0,76
Hábito tabáquico	1,02	0,94-1,11	0,59
ERC	1,54	0,53-4,50	0,42
Hipercolesterolemia	2,96	1,47-5,97	0,002
Índice Charlson (por aumento de un punto)	0,91	0,73-1,12	0,38
Hemoglobina al ingreso (por aumento de 1 gr/dl)	0,94	0,80-1,12	0,53
FGe al ingreso (por aumento de 1 ml/min/1,73m ²)	0,99	0,98-1,007	0,42
Glucemia al ingreso (por aumento de 1mg/dl)	1,005	1,002-1,009	0,002
TAd al ingreso (por aumento de 1 mmHg)	0,97	0,95-0,99	0,02
IVY al ingreso	2,68	1,34-5,38	0,005
FEVI <40% vs ≥40%	2,03	0,84-4,88	0,11
Beta-bloqueante	0,64	0,27-1,48	0,30
IECA	1,16	0,58-2,30	0,67
Diurético de asa	2,26	0,90-5,71	0,08
OR: odds ratio; IC 95%: intervalo de confianza al 95%; NYHA: New York Heart Association; ERC: enfermedad renal crónica; FGe: filtrado glomerular estimado; TAd: tensión arterial diastólica; IVY: ingurgitación venosa yugular; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina.			

A la hora de elaborar el modelo predictivo, las seis variables con mayor poder predictivo resultaron ser las cuatro anteriores, así como la prescripción al alta de tratamiento con diuréticos de asa y la cifra de FGe en el momento del ingreso. Debido a la necesidad de mantener un

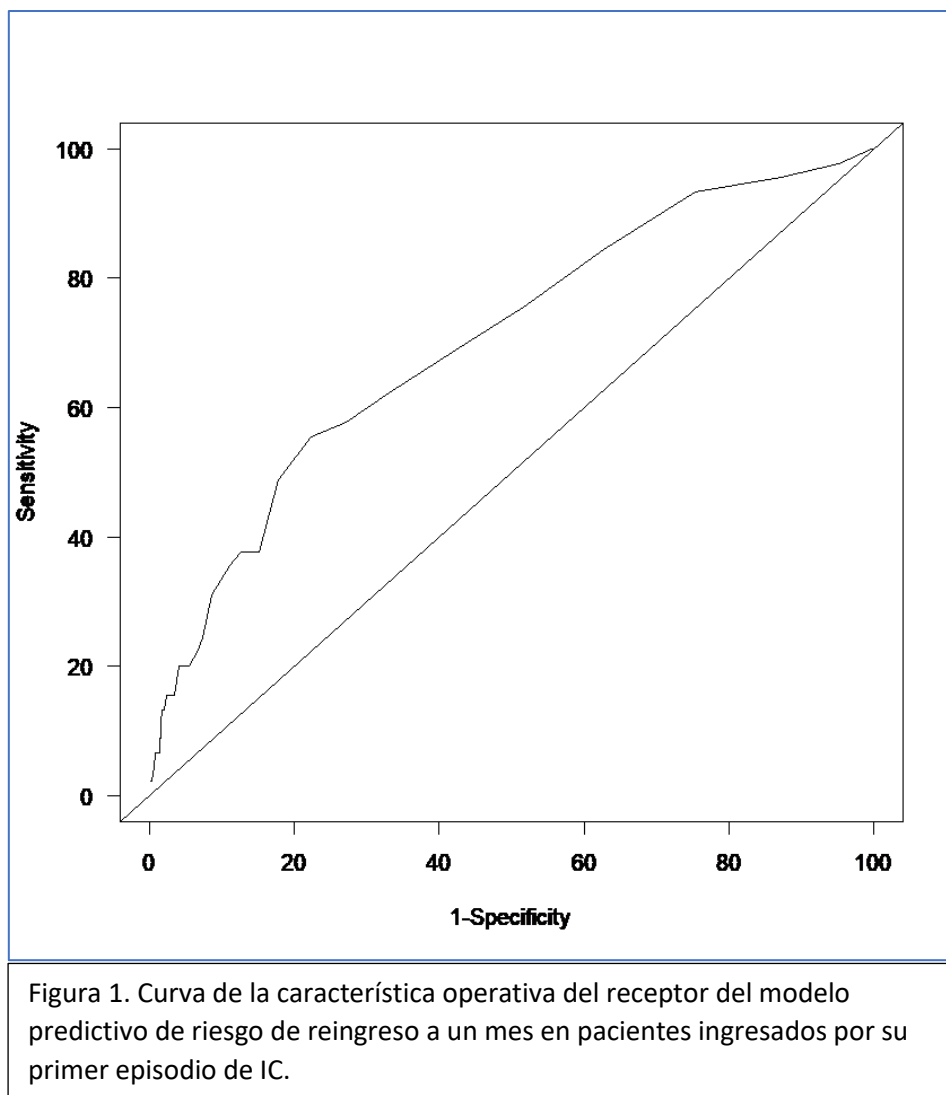
máximo de cuatro variables incluidas en el modelo predictivo final, y atendiendo a criterios de interés clínico, se incluyeron como variables predictoras en el diseño del modelo predictivo final las cifras de glucemia y FGe en el momento del ingreso, la prescripción al alta de tratamiento con diuréticos de asa y la presencia de hipercolesterolemia como comorbilidad asociada (tabla 9).

Tabla 9. Modelo multivariante de regresión logística binaria para predecir riesgo de reingreso un mes tras el ingreso.

Parámetro	Coefficiente	OR	IC 95%	P
Glucemia (aumento de 1 mg/dl)	0,0046	1,005	1,002-1,008	0,002
Filtrado glomerular estimado (aumento de 1 ml/min/1,73m ²)	-0,0113	0,98	0,979-0,999	0,03
Diurético sí vs no	0,9212	2,51	1,073-5,882	0,03
Hipercolesterolemia sí vs no	0,8660	2,37	1,259-4,489	0,007
Constante	-3,5814			
OR: odds ratio; IC 95%: intervalo de confianza al 95%.				

Statistic C: 0,707; R² Nagelkerke: 0,101; correctamente clasificados: 92,5%

La capacidad discriminativa del modelo diseñado, expresada como su área bajo la curva ROC (Figura 1), es de 0,70 (IC 95% = 0,62-0,78).



3.2 Herramientas predictoras del riesgo

Una vez elaborado el modelo multivariante para predecir el riesgo de reingreso durante el primer mes tras el ingreso por un primer episodio de IC, diseñamos tres herramientas basadas en las variables incluidas en el modelo, y de fácil aplicación, para estimar el riesgo individual de reingreso un mes tras el ingreso.

La primera herramienta es una calculadora de riesgo individual, basada en el coeficiente asociado a cada variable incluida en el modelo predictivo final. Esta calculadora proporciona el riesgo de reingreso al mes de cada uno de los pacientes incluidos en el estudio en función de sus valores en las cuatro variables incluidas en el modelo predictivo multivariante. Está disponible para su uso en <https://modelo-predice.neocities.org/prediceaccessreingreso.html>

La fórmula matemática que permite calcular el riesgo individual de reingreso a un mes de cada paciente, y que deriva del análisis multivariante, se recoge en la figura 2. Por ejemplo, un paciente hipercolesterolémico, bajo tratamiento con diurético de asa, con FGe de 56 ml/min/1,73m² y glucemia de 178 mg/dl al ingreso; tendría una probabilidad del 16,71% de reingresar durante el primer mes tras un ingreso por un primer episodio de IC.

Figura 2. Fórmula matemática para el cálculo de riesgo de reingreso un mes tras el ingreso.

$$P = (1 / (1 + e^{-\text{exp}})) \times 100$$

P=probabilidad de reingreso a un mes, en tanto por ciento.

e=número de Euler.

exp representa la suma de valores de cada parámetro incluido en el modelo predictivo multiplicado por su correspondiente coeficiente de regresión más la constante, que es el valor esperado cuando el valor de todos los parámetros es 0.

exp= -3,5814 + (-0,0113)x₁ + (0,00461)x₂ + (0,9212)x₃ + (0,8660)x₄, donde

x₁=valor de filtrado glomerular estimado, en ml/min/1,73m²

x₂=valor de glucemia

x₃=tratamiento con diurético de asa (1=sí; 0=no)

x₄=hipercolesterolemia (1=sí; 0=no)

La segunda herramienta es un modelo de puntuación diseñado a partir de las cuatro variables que forman parte del modelo predictivo multivariante (tabla 10). Este modelo otorga una puntuación diferente a los distintos valores posibles de las variables incluidas en el modelo. La suma de la puntuación de cada variable otorga una puntuación total, a partir de la cual puede estimarse el riesgo de reingreso un mes tras el ingreso inicial por un primer episodio de IC de cada paciente incluido en el estudio. Los puntos asignados a cada variable dependen de su valor en el coeficiente del modelo predictivo multivariante²²⁰.

<i>Tabla 10. Modelo de puntuación predictivo de riesgo de reingreso un mes tras el ingreso.</i>						
Variable	Valor y puntuación				Puntuación total	Riesgo de reingreso
Filtrado glomerular estimado al ingreso (ml/min/1,73m ²)	< 46 7 puntos	46-70 3 puntos	71-90 0 puntos	> 90 -4 puntos	< 6 6-11	< 3% 3-5%
Glucemia (mg/dl)	<101 -3 puntos	101-130 0 puntos	131-190 2 puntos	>190 6 puntos	12-19 21-24	5-10% 11-15%
Tratamiento con diurético de asa	Sí 10 puntos		NO 0 puntos		25-28	16-20%
Hipercolesterolemia	Sí 9 puntos		NO 0 puntos		32	26,5%

La última herramienta predictiva de riesgo de reingreso un mes tras el ingreso es una tabla de rangos (tabla 11), cuyo fundamento para su elaboración es similar a la herramienta previa.

Tabla 11. Tabla de rangos predictiva de riesgo de reingreso a un mes.

		Filtrado glomerular estimado (ml/min/1,73m ²)									
		0-45		46-70		71-90		>90			
		Diurético de asa	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	No
		Hipercolesterolemia									
Glucemia (mg/dl)	0-100	Si	13,97%	6,07%	9,80%	4,15%	7,77%	3,25%	5,70%	2,35%	
		No	6,39%	2,65%	4,37%	1,79%	3,42%	1,39%	2,48%	1,00%	
	101-130	Si	17,97%	8,02%	12,79%	5,52%	10,21%	4,33%	7,54%	3,14%	
		No	8,44%	3,54%	5,81%	2,40%	4,57%	1,87%	3,31%	1,35%	
	131-190	Si	21,23%	9,69%	15,29%	6,70%	12,28%	5,28%	9,12%	3,84%	
		No	10,18%	4,32%	7,06%	2,93%	5,56%	2,29%	4,05%	1,65%	
	>190	Si	27,13%	12,91%	19,95%	9,03%	16,20%	7,14%	12,16%	5,22%	
		No	13,54%	5,87%	9,49%	4,01%	7,52%	3,13%	5,50%	2,27%	

4. Modelo predictivo de riesgo de mortalidad a un mes

4.1 Identificación y selección de variables con mayor poder predictivo. Elaboración del modelo predictivo

Una vez identificadas aquellas variables que presentan diferencias estadísticamente significativas en función de la mortalidad al mes, se realizó un análisis multivariante de regresión logística binaria que incluyó tanto las variables que mostraron diferencias estadísticamente significativas como aquellas variables que, aunque no mostraran diferencias significativas, han demostrado ser factores robustos de predicción de mortalidad en otros estudios. Al haberse observado un total de 39 fallecimientos durante el primer mes tras el ingreso, el

modelo predictivo debía estar compuesto por un total máximo de tres variables predictoras. Así, se realizó un análisis multivariante ajustado por edad, comorbilidad (ERC y anemia), datos de laboratorio al ingreso (sodio, hemoglobina, FGe y potasio), clase funcional NYHA, FEVI, grado de autonomía, tratamientos prescritos (IECAs, beta-bloqueantes, digoxina, diuréticos de asa, antiagregantes y estatinas) y puntuaciones en el Índice de Charlson y en la escala CHA₂DS₂-VASc. Las variables que se mantuvieron como predictoras independientes de mayor riesgo de mortalidad a un mes fueron la prescripción al alta de tratamiento con IECAs y la presencia de una FEVI <40% (tabla 12). A la hora de elaborar el modelo predictivo, se mantuvieron como variables estadísticamente significativas las dos anteriores, así como la puntuación en el Índice de Charlson y la cifra de FGe en el momento del ingreso. Aunque estas eran las cuatro variables que permitían la máxima capacidad predictiva de riesgo de mortalidad a un mes, debido a la necesidad de mantener un máximo de tres variables incluidas en el modelo predictivo final, y debido a que no se pudo determinar la FEVI en un número importante de pacientes incluidos en el estudio (31,3%), se optó por no tener en cuenta esta variable para el diseño del modelo predictivo de riesgo de mortalidad a un mes, por lo que el modelo predictivo final se elaboró a partir de la puntuación en el Índice de Charlson, la cifra de FGe en el momento del ingreso y la prescripción al alta de tratamiento con IECAs (tabla 13).

Tabla 12. Análisis multivariante de regresión logística binaria para estimar riesgo de mortalidad un mes tras el ingreso.

	OR	IC 95%	p
Edad (por aumento de un año de vida)	1,001	0,95-1,04	0,96
No IABVD	0,95	0,25-3,61	0,94
No IAIVD	1,86	0,57-6,06	0,30
NYHA I	Referencia		
NYHA II	2,40	0,86-6,65	0,09
NYHA III	2,27	0,72-7,15	0,16
NYHA IV	0,63	0,05-6,93	0,71
Natremia al ingreso (por aumento de 1 mEq/L)	0,94	0,87-1,01	0,09
Kalemia al ingreso (por aumento de 1 mEq/L)	1,08	0,67-1,74	0,73
Hemoglobina al ingreso (por aumento de 1 gr/dl)	1,07	0,79-1,45	0,64
FGe al ingreso (por aumento de 1 ml/min/1,73m ²)	0,98	0,97-1,002	0,08
ERC	0,84	0,27-2,61	0,77
Anemia	1,74	0,48-6,22	0,39
Índice Charlson (por aumento de un punto)	1,17	0,96-1,43	0,11
CHA2DS2-VASc (por aumento de un punto)	1,02	0,72-1,46	0,87
FEVI <40% vs ≥40%	6,36	1,82-22,15	0,004
No beta-bloqueante	1,27	0,41-3,99	0,67
IECA	0,27	0,11-0,66	0,004
No digoxina	2,51	0,75-8,36	0,13
No antiagregante	1,13	0,46-2,73	0,78
No diurético de asa	1,25	0,53-2,94	0,60
No estatina	>100	0->100	0,99

OR: odds ratio; IC 95%: intervalo de confianza al 95%; IABVD: independiente para actividades básicas de la vida diaria; IAIVD: independiente para actividades instrumentales de la vida diaria; NYHA: New York Heart Association; FGe: filtrado glomerular estimado; ERC: enfermedad renal crónica; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina.

<i>Tabla 13. Modelo multivariante para predecir riesgo de mortalidad un mes tras el ingreso.</i>				
Parámetro	Coefficiente	OR	IC 95%	p
Filtrado glomerular estimado (aumento de 1 ml/min/1,73m ²)	-0,0172	0,98	0,972-0,994	0,003
Puntuación Índice de Charlson (aumento de 1 punto)	0,2237	1,25	1,098-1,425	<0,001
Tratamiento con IECA sí vs no	-1,2355	0,29	0,137-0,618	0,001
Constante	-2,3859			
OR: odds ratio; IC 95%: intervalo de confianza al 95; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina.				

Statistic C: 0,776; R² Nagelkerke: 0,172; correctamente clasificados: 93,5%

La capacidad discriminativa del modelo diseñado, expresada como su área bajo la curva ROC (Figura 3), es de 0,77 (IC 95% = 0,70-0,85).

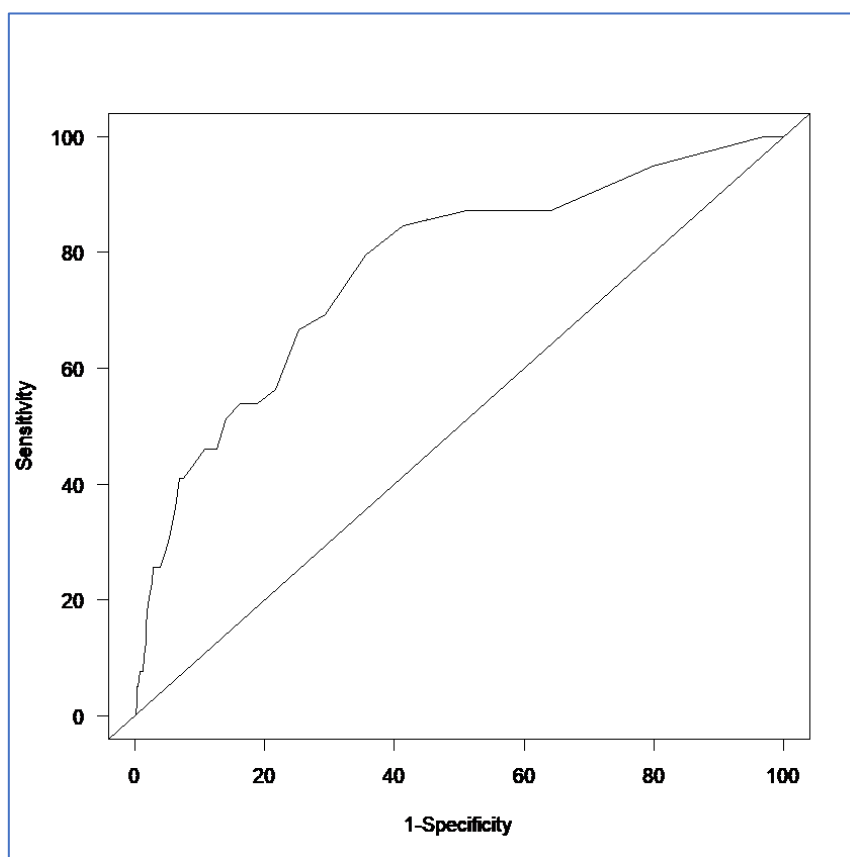


Figura 3. Curva de la característica operativa del receptor del modelo predictivo de riesgo de mortalidad a un mes en pacientes ingresados por su primer episodio de IC.

4.2 Herramientas predictoras del riesgo

Una vez elaborado el modelo multivariante para predecir el riesgo de mortalidad un mes tras el ingreso por un primer episodio de IC, diseñamos tres herramientas basadas en las variables incluidas en el modelo, y de fácil aplicación, para estimar el riesgo individual de mortalidad un mes tras el ingreso para cada paciente.

La primera herramienta es una calculadora de riesgo individual, basada en el coeficiente asociado a cada variable incluida en el modelo predictivo final. Esta calculadora proporciona el riesgo de mortalidad al mes de cada uno de los pacientes incluidos en el estudio en función de sus valores en las tres variables incluidas en el modelo predictivo multivariante. Está disponible para su uso en <https://modelo-predice.neocities.org/prediceaccessmortalidad.html>

La fórmula matemática que permite calcular el riesgo individual de muerte a un mes de cada paciente, y que deriva del análisis multivariante, se recoge en la figura 4. Por ejemplo, un paciente bajo tratamiento con IECA, FGe de 120 ml/min/1,73m² al ingreso y puntuación de 5 en el Índice de Charlson; tendría una probabilidad del 1,03% de morir en el primer mes tras un ingreso por un primer episodio de IC.

Figura 4. Fórmula matemática para el cálculo de riesgo de mortalidad un mes tras el ingreso.

$$P = (1 / 1 + e^{-\text{exp}}) \times 100$$

P=probabilidad de muerte a un mes, en tanto por ciento.

e=número de Euler.

exp representa la suma de valores de cada parámetro incluido en el modelo predictivo multiplicado por su correspondiente coeficiente de regresión más la constante, que es el valor esperado cuando el valor de todos los parámetros es 0.

exp= $-2,3859 + (-0,0172)x_1 + (0,2237)x_2 + (-1,2355)x_3$, donde

x_1 =valor de filtrado glomerular estimado, en ml/min/1,73m²

x_2 =valor de la puntuación del Índice de Charlson

x_3 =tratamiento con IECA (1=sí; 0=no)

La segunda herramienta es un modelo de puntuación diseñado a partir de las tres variables que forman parte del modelo predictivo multivariante (tabla 14). Este modelo otorga una puntuación diferente a los distintos valores posibles de las variables incluidas en el modelo. La suma de la puntuación de cada variable otorga una puntuación total, a partir de la cual puede estimarse el riesgo de mortalidad un mes tras el ingreso inicial por un primer episodio de IC de cada paciente incluido en el estudio. Los puntos asignados a cada variable dependen de su valor en el coeficiente del modelo predictivo multivariante²²⁰.

Tabla 14. Modelo de puntuación predictivo de riesgo de mortalidad un mes tras el ingreso.

Variable	Valor y puntuación				Puntuación total	Riesgo de muerte
Filtrado glomerular estimado al ingreso (ml/min/1,73m ²)	< 46	46-70	71-90	> 90	< 2	< 4%
	6 puntos	2 puntos	0 puntos	-3 puntos	2-4	4-6%
Puntuación Índice de Charlson	0-3	4-5	> 5		6-8	8-11%
	0 puntos	4 puntos	11 puntos		10	15%
Tratamiento con IECA	Sí		NO		11	17,5%
	-7 puntos		0 puntos		13	23%
					17	37,5%

IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina.

La última herramienta predictiva de riesgo de mortalidad un mes tras el ingreso es una tabla de rangos (tabla 15), cuyo fundamento para su elaboración es similar a la herramienta previa.

Tabla 15. Tabla de rangos predictiva de riesgo de mortalidad a un mes.						
			Filtrado glomerular estimado (ml/min/1,73m ²)			
			0-45	46-70	71-90	>90
Índice Charlson (puntos)	0-3	IECA				
		Si	2,48%	1,36%	0,93%	0,56%
	No	8,04%	4,53%	3,12%	1,90%	
	4--5	Si	4,73%	2,63%	1,80%	1,09%
		No	14,60%	8,50%	5,93%	3,66%
	>5	Si	14,54%	8,46%	5,90%	3,64%
No		36,91%	24,11%	17,75%	11,50%	

V. DISCUSIÓN

Tras décadas de investigación que han permitido identificar factores asociados a un peor pronóstico en pacientes afectados por IC, en los últimos años ha ganado interés el desarrollo de modelos predictivos que, combinando diferentes variables asociadas a peor pronóstico en IC, permiten estimar el riesgo de mortalidad y reingreso en estos pacientes. El objetivo último de estos diseños es identificar aquellos pacientes con peor pronóstico que podrían beneficiarse de un seguimiento estrecho en unidades multidisciplinarias de IC, mejorando su calidad de vida, disminuyendo la necesidad de ingresos hospitalarios y permitiendo un ahorro de los costes por hospitalización que genera la enfermedad¹⁵⁰⁻¹⁵².

Como se ha expuesto previamente, son múltiples los modelos predictivos que tratan de estimar el riesgo de mortalidad y reingreso a corto, medio y largo plazo en pacientes con IC. Sin embargo, el desarrollo de estos modelos es mucho más limitado en el grupo concreto de pacientes que precisan un ingreso hospitalario por su primer episodio de IC. Este trabajo está diseñado para hacer una aportación en la capacidad predictiva a corto plazo en este grupo específico de pacientes.

1. Características de la muestra de estudio

Inicialmente, y con la intención de contextualizar las características socio-demográficas y clínico-biológicas de los pacientes incluidos en nuestra cohorte, realizamos una comparación de nuestros pacientes con los pacientes afectos por IC incluidos en el estudio EPISERVE²³ (tabla 16). El estudio EPISERVE pretendía realizar una estimación de la prevalencia de IC en población española ambulatoria mayor de 18 años, así como caracterizar el perfil clínico y el manejo diagnóstico y terapéutico de los pacientes con IC.

<i>Tabla 16 (1 de 2). Comparación de las características generales de los pacientes incluidos en los estudios PREDICE y EPISERVE²³.</i>		
Característica	Estudio PREDICE	Estudio EPISERVE²³
Tamaño muestral	600	2.249
Población del estudio	Ingreso por primer episodio de IC	Pacientes ambulatorios con diagnóstico conocido de IC
Año	2003-2006	2005
Regiones	Madrid y Sevilla	España, excepto La Rioja
Edad en años, media (DE)	74 (12)	72 (10)
% Varones	49%	55%
Clase funcional basal:		
- NYHA I	34%	10%
- NYHA II	37%	54%
- NYHA III	23%	33%
- NYHA IV	6%	3%
FRCV:		
- HTA	65%	76%
- Diabetes mellitus	42%	38%
- Hipercolesterolemia	26%	50%
- Obesidad	19%	64%
- Hábito tabáquico	30%	30%

Tabla 16 (2 de 2). Comparación de las características generales de los pacientes incluidos en los estudios PREDICE y EPISERVE²³.

Característica	Estudio PREDICE	Estudio EPISERVE²³
Enfermedades cardíacas: - Cardiopatía isquémica - Cardiopatía hipertensiva - Valvulopatía	16% 8% 27%	39% 39% 8%
Comorbilidades: - EPOC - Fibrilación auricular - Enfermedad cerebro-vascular - Enfermedad renal crónica - Enfermedad vascular periférica - Anemia	19% 42% 7% 12% 11% 38%	24% 46% 12% 8% 16% 25%
Hallazgos físicos al ingreso: - TAs en mmHg, media - TAd en mmHg, media - FC en lpm, media	143,08 78,53 96,29	138,54 78,69 79,92
Hallazgos de laboratorio al ingreso: - Hb en g/dl, media - Creatinina en mg/dl, media - FG, media (DE) - Glucemia en mg/dl, media	12,8 1,22 73,5 (38,6) 158,76	13,1 1,16 72,1 (84,2) 118,43
Pruebas complementarias: - Ecocardiograma FEVI <40% FEVI ≥ 40% - Coronariografía	73,5% 17,7% 51% 17,2%	61% 26% 35% 31%
Tratamientos prescritos: - Beta-bloqueantes - IECAs - ARA-II - Diuréticos - Hipolipemiantes - Digoxina	31% 55% 17% 73% 25% 25%	54% 57% 47% 98% 56% 35%

IC: insuficiencia cardíaca; DE: desviación estándar; NYHA: New York Heart Association; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; HTA: hipertensión arterial; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; TAs: tensión arterial sistólica; mmHg: milímetros de mercurio; TAd: tensión arterial diastólica; FC: frecuencia cardíaca; lpm: latidos por minuto; Hb: hemoglobina; FG: filtrado glomerular; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IECAs: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina-II.

Comparativamente con el estudio EPISERVE, nuestra cohorte presenta una edad media ligeramente superior (74 vs 72 años), con una menor frecuencia de varones (49% vs 55%) y una mejor clase funcional (NYHA I-II = 71% vs 64%). Aunque la frecuencia de DM (42% vs 38%) y hábito tabáquico (30% vs 30%) es similar en ambos estudios, nuestra muestra presenta menor frecuencia de HTA (65% vs 76%), hipercolesterolemia (26% vs 50%) y obesidad (19% vs 64%). Mientras que nuestros pacientes presentaban mayor frecuencia de valvulopatía (27% vs 8%), los pacientes del estudio EPISERVE presentaban mayor frecuencia de cardiopatía isquémica (39% vs 16%) y de cardiopatía hipertensiva (39% vs 8%). En la frecuencia de comorbilidades asociadas, la muestra del estudio EPISERVE presentaba mayor prevalencia de EPOC (24% vs 19%), FA (46% vs 42%), enfermedad cerebro-vascular (12% vs 7%) y enfermedad vascular periférica (16% vs 11%). Nuestra muestra presentaba mayor prevalencia de ERC (12% vs 8%) y de anemia (38% vs 25%). En el momento de la valoración médica, nuestros pacientes presentaban cifras mayores de TAS (143,08 vs 138,54 mmHg) y frecuencia cardíaca (96,29 vs 79,92 latidos por minutos). Las cifras de TAd eran similares entre ambas cohortes (78,53 vs 78,69 mmHg), al igual que las determinaciones analíticas de hemoglobina (12,8 vs 13,1 gr/dl), creatinina (1,22 vs 1,16 mg/dl) y filtrado glomerular (73,5 vs 72,1). Sí había diferencias en la determinación de glucemia, que era superior en nuestro grupo de pacientes (158,76 vs 118,43 mg/dl). En nuestros pacientes se realizó

más frecuentemente ecocardiograma (73,5% vs 61%) y menos frecuentemente coronariografía (17,2% vs 31%). Los pacientes del estudio EPISERVE tenían mayor frecuencia de FEVI desconocida (39% vs 31%). En cuanto a la prescripción de tratamientos farmacológicos, los pacientes del estudio EPISERVE presentaban una mayor frecuencia de prescripción en todos los grupos farmacológicos analizados: beta-bloqueantes (54% vs 31%), IECAs (57% vs 55%), ARA-II (47% vs 17%), diuréticos (98% vs 73%), hipolipemiantes (56% vs 25%) y digoxina (35% vs 25%). Dado que el estudio EPISERVE es un estudio transversal sin seguimiento, no fue posible comparar la mortalidad entre ambos grupos de pacientes.

Ciñéndonos a los resultados del estudio PREDICE, destacamos la edad avanzada y frecuente comorbilidad asociada, observando que la mayoría de los pacientes son independientes para actividades básicas e instrumentales de la vida diaria y presentan una clase funcional NYHA grado I o II. La mayoría de los pacientes fueron ingresados en Servicios de Medicina Interna. En los pacientes que reingresan durante el primer mes de seguimiento, observamos mayor estancia media en el ingreso original, mayor frecuencia de hipercolesterolemia y ERC, mayor puntuación en el Índice de Charlson y, en el momento del ingreso, mayor grado de insuficiencia renal y mayores cifras de glucemia plasmática. En los pacientes que fallecen durante el primer mes de seguimiento, observamos mayor edad media y mayor frecuencia de

dependencia, mayor prevalencia de ERC, anemia e hiponatremia; mayores puntuaciones en el Índice de Charlson y en la escala CHA₂DS₂-VASc y mayores grados al ingreso de anemia y de insuficiencia renal.

2. Modelos predictivos de reingreso

El modelo predictivo de riesgo de reingreso a un mes diseñado a partir de los resultados del estudio PREDICE incluye un total de cuatro variables: las cifras al ingreso de glucosa y FGe, la prescripción al alta de tratamiento con diuréticos de asa y la presencia de hipercolesterolemia como comorbilidad asociada. Aunque la presencia de ingurgitación venosa yugular y las menores cifras de TAd en el momento del ingreso también se mantuvieron como predictores independientes de mayor riesgo de reingreso a un mes en los pacientes incluidos en nuestro estudio, decidimos no incluirlas en el modelo predictivo final al considerarlas variables con una menor relevancia clínica. La capacidad predictiva del modelo, expresada como su área bajo la curva ROC, es de 0,70 (IC 95% = 0,62-0,78).

Los modelos predictivos de riesgo de reingreso a corto plazo (≤ 1 año) en pacientes que ingresan por un episodio de descompensación de IC incluyen diferentes variables para su diseño. Entre las variables empleadas por algunos de estos modelos predictivos destacan la edad del paciente^{203,204}, su sexo²⁰³⁻²⁰⁵, su FEVI²⁰⁴, sus hábitos tóxicos^{203,205},

la presencia de ingresos durante el año previo^{49,205}, tener un diagnóstico previamente conocido de IC^{49,203,204}, la presencia de comorbilidades asociadas como DM^{49,202-204}, demencia^{203,204}, ERC^{202,203}, enfermedades pulmonares crónicas²⁰²⁻²⁰⁴ como asma, EPOC o fibrosis pulmonar; aterosclerosis crónica²⁰²⁻²⁰⁴ en forma de enfermedad coronaria, enfermedad cerebro-vascular o enfermedad arterial periférica; valvulopatías cardíacas²⁰²⁻²⁰⁴, cáncer metastásico²⁰³, úlceras por decúbito²⁰³, anemia^{203,206}, malnutrición²⁰³, depresión o ansiedad^{203,205}, úlcera péptica gástrica²⁰³, déficits motores²⁰³ o revascularización coronaria previa²⁰²⁻²⁰⁴, cifras al ingreso de TAs²⁰⁴, frecuencia cardíaca^{204,206} y respiratoria²⁰⁴, creatinina^{49,204} o filtrado glomerular²⁰⁶, glucosa²⁰⁴, hematocrito²⁰⁴, electrolitos y pH^{203,204}, péptidos natriuréticos²⁰⁶; presentación al ingreso con shock²⁰³, síndrome coronario agudo^{203,204}, arritmias^{203,204} o parada cardiorrespiratoria²⁰⁴; realización durante el ingreso de ecocardiograma²⁰², cateterismo²⁰² o monitorización de telemetría²⁰²; tamaño de la aurícula izquierda²⁰⁶ o presencia al alta de signos de IC izquierda²⁰⁶. Algunos trabajos realizados en Estados Unidos tienen en cuenta factores como que el paciente sea de raza negra²⁰² o esté soltero²⁰⁵, que disponga de seguro médico^{202,205}, el número de mudanzas que ha realizado durante su vida²⁰⁵, que disponga de un adecuado soporte social para sus cuidados al alta²⁰², su nivel socioeconómico²⁰⁵ o la hora de llegada al servicio de urgencias²⁰⁵.

En la tabla 17 establecemos una comparación entre nuestro modelo predictivo de riesgo de reingreso a un mes en pacientes que ingresan por un primer episodio de IC, con otros modelos predictivos de riesgo de reingreso en pacientes ingresados por IC. Aunque se trata de grupos poblacionales diferentes, fundamentalmente por el hecho de que el estudio PREDICE incluye pacientes ingresados por su primer episodio de IC; y aunque el objetivo temporal de predicción no es igual en todos los estudios, sí puede observarse la gran ventaja del estudio PREDICE: no perder capacidad discriminativa a pesar de tratarse de un modelo predictivo mucho más sencillo, ya que solo incluye cuatro variables en su diseño. Esta sencillez facilita la posibilidad de aplicar el modelo.

Tabla 17 (1 de 2). Comparación con modelos predictivos de riesgo de reingreso en pacientes con IC previamente conocida.

Estudio	Krumholz et al⁴⁹	Philbin&DiSalvo²⁰²	Keenan et al²⁰⁴	Amarasingham²⁰⁵	Redin-SCORE²⁰⁶	Modelo PREDICE
Período inclusión	1994-1995	1995	2004	2007-2008	2007-2011	2003-2006
País	EEUU	EEUU	EEUU	EEUU	España	España
Población del estudio	Pacientes de edad ≥65 años ingresados por IC	Pacientes de raza blanca o negra ingresados por IC	Pacientes de edad ≥65 años ingresados por IC	Pacientes ingresados por IC	Pacientes de edad ≥18 años ingresados por IC con clase funcional NYHA II-IV	Ingreso por primer episodio de IC
Tamaño muestral	2.176	42.731	567.447	1.372	2.507	600
Objetivo de predicción	Reingreso a 6 meses	Reingreso hasta el 31/12/1995	Reingreso a 30 días	Reingreso a 30 días	Reingreso a 30 días y a un año	Reingreso a 30 días

Tabla 17 (2 de 2). Comparación con modelos predictivos de riesgo de reingreso en pacientes con IC previamente conocida.

Estudio	Krumholz <i>et al</i> ⁴⁹	Philbin&DiSalvo ²⁰²	Keenan <i>et al</i> ²⁰⁴	Amarasingham ²⁰⁵	Redin-SCORE ²⁰⁶	Modelo PREDICE
Variables incluidas	Creatinina al alta Ingreso en el año previo IC conocida DM	Raza negra Seguro médico Residencia al alta Cardiopatía isquémica Cardiopatía valvular DM ERC Enfermedad pulmonar Cardiopatía idiopática Cirugía cardíaca Telemetría durante el ingreso Ingreso en hospital rural ETT durante el ingreso Cateterismo durante el ingreso	Sexo Edad EPOC Demencia DM ECV IC conocida ICP Enfermedad coronaria TAs al ingreso FR al ingreso FC al ingreso PCR al ingreso FEVI al alta Estenosis aórtica Sodio al ingreso Creatinina al ingreso Glucosa al ingreso Hematocrito al ingreso	Depresión o ansiedad Soltero Sexo Mudanzas Seguro médico Nivel socioeconómico Uso de cocaína Ingresos previos Hora de llegada a Urgencias	A 30 días: Péptidos natriuréticos Signos de IC izquierda FGe<60 ml/min/m ² A 1 año: Péptidos natriuréticos Signos de IC izquierda FGe<60 ml/min/m ² Anemia Tamaño AI FC > 70 lpm	Glucemia FGe Hipercolesterolemia Uso de diuréticos de asa al alta
Reingresos observados	49%	21,3%	23,6%	24,1%	3,1% a un mes 16,9% a un año	7,5%
C-Statistic	No aportado	0,62	0,60	0,72	0,72 a un mes 0,66 a un año	0,70

IC: insuficiencia cardíaca; NYHA: New York Heart Association; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; DM: diabetes mellitus; ERC: enfermedad renal crónica; ETT: ecocardiograma transtorácico; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ECV: enfermedad cerebrovascular; ICP: intervencionismo coronario percutáneo; TAs: tensión arterial sistólica; FR: frecuencia respiratoria; FC: frecuencia cardíaca; PCR: parada cardiorrespiratoria; FGe: filtrado glomerular estimado; lpm: latidos por minuto.

3. Modelos predictivos de mortalidad

El modelo predictivo de riesgo de mortalidad a un mes diseñado a partir de los resultados del estudio PREDICE incluye un total de tres variables: las cifras al ingreso de FGe, la prescripción al alta de tratamiento con fármacos IECAs y la puntuación en el Índice de Charlson. Aunque la presencia de una FEVI<40% también se mantuvo como predictor independiente de mayor riesgo de mortalidad a un mes en los pacientes incluidos en nuestro estudio, decidimos no incluir esta variable en el modelo predictivo final al no haberse determinado la FEVI en casi un tercio (31,3%) de los pacientes de nuestra cohorte. La capacidad predictiva del modelo, expresada como su área bajo la curva ROC, es de 0,77 (IC 95% = 0,70-0,85).

Los modelos predictivos de mortalidad a medio y largo plazo (>1 año) en pacientes con IC incluyen diversas variables para su diseño. Entre estas variables destacan la edad^{172,187,189-191,193,194}, el sexo del paciente^{172,187,189,190,192}, la clase funcional NYHA^{172,187,189,190,193,194}, la FEVI^{172,187-190,193-195}, las cifras al ingreso de hemoglobina^{187,190,195}, sodio^{187,188,195}, función renal (creatinina, urea o filtrado glomerular)^{188-192,195}, ácido úrico^{187,190}, colesterol¹⁸⁷, linfocitos¹⁸⁷, péptidos natriuréticos¹⁸⁸ o troponina¹⁸⁸; la presencia concomitante de HTA^{193,194}, DM^{172,189-191,193,194}, EPOC^{189,190,193}, FA^{172,188,191,193,194}, ERC^{193,194}, cardiopatía isquémica^{172,187,188} anemia^{191,193,194}, enfermedad valvular

cardíaca^{172,190,193,194}, enfermedad neoplásica¹⁹³ o hábito tabáquico^{172,189}; la presencia al ingreso de edemas en miembros inferiores¹⁷², crepitantes pulmonares¹⁷², cardiomegalia radiológica¹⁷² o edema agudo de pulmón¹⁷²; las cifras al ingreso de TAs^{187,189,190}, TAd¹⁷², frecuencia cardíaca¹⁷², IMC^{172,187,189,190,192} y el empleo en el tratamiento de beta-bloqueantes^{187,189,193,194}, fármacos bloqueadores del SRAA^{172,187,189,193,194}, diuréticos¹⁸⁷, estatinas¹⁸⁷ o alopurinol¹⁸⁷. Otros parámetros que se incluyen en algunos de estos estudios son el tiempo transcurrido desde el diagnóstico inicial de IC^{172,189}, la presencia de ingresos recientes¹⁷², los bloqueos en la conducción intraventricular^{172,187}, el volumen de la aurícula izquierda¹⁸⁸, la presencia de arritmias ventriculares¹⁸⁸, el consumo de oxígeno y la duración del esfuerzo en los test de esfuerzo cardiopulmonar^{192,195}, y la necesidad de intervencionismo cardíaco (marcapasos con o sin resincronizador, intervencionismo coronario o necesidad de asistencia ventricular izquierda)¹⁸⁷.

En la tabla 18 establecemos una comparación entre nuestro modelo predictivo de mortalidad a un mes en pacientes ingresados por un primer episodio de IC, con algunos de los modelos predictivos más representativos de mortalidad a un año en pacientes con IC previamente conocida. Aunque la comparación se establece entre dos poblaciones no homogéneas (pacientes con diagnóstico establecido de IC contra pacientes con diagnóstico de su primer episodio de IC) y la

predicción de mortalidad se realiza para dos períodos temporales diferentes (un año contra un mes), sí se puede observar como el modelo PREDICE logra mantener una muy aceptable capacidad discriminativa a pesar de tratarse de un modelo mucho más sencillo, al estar compuesto solo por tres variables predictoras.

Tabla 18 (1 de 2). Comparación con modelos predictivos de riesgo de mortalidad a un año en pacientes con IC previamente conocida.

Estudio	Seattle Heart Failure Model¹⁸⁷	AHEAD Score¹⁹¹	HF-Action Score¹⁹²	CVM-HF Index¹⁹³	3C-HF Score¹⁹⁴	Modelo PREDICE
Período inclusión	1992-1994	2006-2012	2003-2007	2003	2002-2006	2003-2006
País	EEUU	República Checa	EEUU, Canadá, Francia	Italia	Europa	España
Población del estudio	Pacientes con IC y FEVI<30% en CF NYHA III o IV	Pacientes con IC	Pacientes con IC y FEVI≤35% en CF NYHA II-IV	Pacientes con IC	Pacientes con IC	Ingreso por primer episodio de IC
Tamaño muestral	1.153	5.846	2.331	292	2.016	600
Objetivo de predicción	Mortalidad al año	Mortalidad al año	Mortalidad al año	Mortalidad al año	Mortalidad al año	Mortalidad a 30 días
Variables incluidas	Edad Sexo CF NYHA Peso FEVI TAs Inhibidor SRAA β-bloqueantes Estatina Alopurinol Diurético Hemoglobina Linfocitos Ácido úrico Colesterol Sodio Coronariopatía QRS>120 msg Intervencionismo cardíaco*	Edad FA DM Creatinina Anemia	Urea sérica Sexo IMC Capacidad de ejercicio físico	Edad Anemia HTA EPOC DM complicada ERC Cáncer metastásico B-bloqueantes IECA/ARA-II CF NYHA FEVI Valvulopatía FA	Edad CF NYHA FEVI Inhibidores SRAA B-bloqueantes Valvulopatía FA ERC DM complicada Anemia HTA	Índice de Charlson Aclaramiento de creatinina IECAs

Tabla 18 (2 de 2). Comparación con modelos predictivos de riesgo de mortalidad a un año en pacientes con IC previamente conocida.						
Estudio	Seattle Heart Failure Model ¹⁸⁷	AHEAD Score ¹⁹¹	HF-Action Score ¹⁹²	CVM-HF Index ¹⁹³	3C-HF Score ¹⁹⁴	Modelo PREDICE
Mortalidad observada		32,3%		20,8%	11%	6,5% al mes 16,3% al año
C-Statistic	0,75	0,63	0,73	0,84	0,87	0,77
IC: insuficiencia cardíaca; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; CF NYHA: clase funcional NYHA; NYHA: New York Heart Association; TAS: tensión arterial sistólica; SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona; FA: fibrilación auricular; DM: diabetes mellitus; IMC: índice de masa corporal; HTA: hipertensión arterial; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ERC: enfermedad renal crónica; IECA: inhibidor enzima convertidora de angiotensina; ARA-II: antagonista del receptor de la angiotensina-II. * Incluye implante de marcapasos con o sin resincronizador, intervencionismo coronario o necesidad de asistencia ventricular izquierda.						

En la tabla 19 realizamos una comparación entre nuestro modelo predictivo de mortalidad a un mes en pacientes ingresados por un primer episodio de IC, con algunos de los modelos predictivos más representativos de mortalidad a uno o dos meses en pacientes con IC previamente conocida. Aunque nuevamente los grupos de comparación difieren en el hecho de que nuestra población está compuesta específicamente por pacientes que ingresan por un primer episodio de IC, el modelo PREDICE vuelve a mostrar la gran fortaleza de no perder capacidad discriminativa a pesar de ser un modelo mucho más sencillo en su diseño y, por tanto, con mayor facilidad para su aplicación.

Tabla 19. Comparación con modelos predictivos de riesgo de mortalidad a corto plazo en pacientes ingresados por descompensación de IC.

Estudio	Martín-Sánchez <i>et al</i> ¹⁹⁸	Bowen <i>et al</i> ¹⁹⁶	Felker <i>et al</i> ¹⁹⁹	Miró <i>et al</i> ²⁰⁰	Modelo PREDICE
Período inclusión	2011-2016	2010-2012	1997-1999	2009-2011	2003-2006
País	España	EEUU	EEUU	España	España
Población del estudio	Mayores de 65 años ingresados por descompensación de IC	Ingreso por descompensación de IC	Ingreso por descompensación de IC con disfunción sistólica	Ingreso por descompensación de IC	Ingreso por primer episodio de IC
Tamaño muestral	1.059	36.021	949	4.897	600
Objetivo de predicción	Mortalidad a 30 días	Mortalidad a 30 días	Mortalidad a 60 días	Mortalidad a 30 días	Mortalidad a 30 días
Variables incluidas	Escala ISAR ¹⁹⁷	Edad Urea Sodio Potasio BNP FEVI TAm FC Ingreso previo Cuidados paliativos Cáncer metastásico	Edad CF NYHA TAs Urea Sodio	Índice Barthel TAs Edad NTproBNP Potasio Troponina CF NYHA FR Síntomas de bajo gasto Saturación de O2 Creatinina HVI en ECG SCACEST concomitante	Índice de Charlson Aclaramiento de creatinina Tratamiento con IECA
Mortalidad observada	9%	3,6%	9,6%	10,3%	6,5%
C-Statistic	0,70	0,72	0,77	0,83	0,77

IC: insuficiencia cardíaca; BNP: péptido natriurético cerebral; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; TAm: tensión arterial media; FC: frecuencia cardíaca; CF NYHA: clase funcional NYHA; NYHA: New York Heart Association; TAs: tensión arterial sistólica; FR: frecuencia respiratoria; HVI: hipertrofia del ventrículo izquierdo; ECG: electrocardiograma; SCACEST: síndrome coronario agudo con elevación persistente del segmento ST; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina.

Al igual que sucede en los otros estudios analizados, el modelo PREDICE predictivo de reingreso a un mes tiene peor capacidad discriminativa que el modelo predictivo de mortalidad a un mes. Esta dificultad para generar modelos predictivos de reingreso que tengan

una capacidad discriminativa similar a los modelos predictivos de mortalidad debe estar influenciada por factores difíciles de evaluar y cuantificar. Aunque el empeoramiento clínico objetivo es una causa habitual y frecuente de reingreso en pacientes con IC, existen otros factores que facilitan el reingreso de estos pacientes y que son difíciles de cuantificar. Entre estos factores, cabe destacar la sensación subjetiva de empeoramiento por parte del paciente, sin que se objetiven datos de empeoramiento a nivel físico, analítico o radiológico; o la dificultad para las familias de los pacientes de mantener los cuidados de pacientes con enfermedades crónicas debilitantes y que requieren una serie de cuidados especializados. La falta de desarrollo de centros especializados en el cuidado de pacientes crónicos complejos también facilita el reingreso de estos pacientes en unidades hospitalarias, ya que estas presentan mayor desarrollo social y profesional, y mayor accesibilidad para la población.

Los modelos predictivos generados con los datos del estudio PREDICE suponen una aportación a la hora de poder estimar el riesgo de reingreso y mortalidad a corto plazo en pacientes que ingresan por un primer episodio de IC. Ambos modelos predictivos son sencillos, fáciles y rápidos de aplicar; mantienen una aceptable capacidad discriminativa y se complementan con una serie de herramientas diseñadas especialmente para facilitar y fomentar su aplicación en la práctica clínica. Resultaría de interés validar estos modelos predictivos en otras

cohortes de pacientes ingresados por un primer episodio de IC, de cara a comprobar que mantienen una capacidad discriminativa similar a la observada en nuestra cohorte de estudio.

4. Limitaciones del estudio

La principal limitación de nuestro estudio tiene que ver con el diseño retrospectivo del mismo, lo que aumenta el riesgo de pérdida de información por falta de datos en las historias clínicas de los pacientes o por la existencia de informes clínicos incompletos.

El reclutamiento de pacientes se realizó a través de la codificación del diagnóstico de insuficiencia cardíaca en su historia clínica. Esta circunstancia podría producir sesgos de información en caso de una codificación incorrecta del diagnóstico de insuficiencia cardíaca. Para tratar de solventar esta eventualidad, se comprobó que los pacientes cumplían los criterios diagnósticos de Framingham⁷⁹ y que el evento clínico descrito en la historia clínica de cada paciente era efectivamente compatible con un episodio de insuficiencia cardíaca. Además, la codificación de diagnósticos es llevada a cabo por codificadores expertos que disponen de una normativa de codificación estandarizada e implantada tanto en Madrid²²⁴, como en Andalucía²²⁵. Esta normativa disminuye el riesgo de errores y discrepancias en la codificación y, por tanto, de sesgos de información en nuestro estudio.

La recogida de datos puede verse afectada por la variabilidad inter-observador a la hora de obtener dichos datos. El carácter multicéntrico del estudio hace que esta variabilidad pueda suceder de forma tanto interhospitalaria como intrahospitalaria. Para tratar de minimizar esta variabilidad, se elaboró un protocolo de recogida de datos y se diseñó un cuaderno de recogida de datos que incluía todas las variables que debían obtenerse de cada paciente (anexo I). Este cuaderno incluía además un manual de instrucciones para facilitar su cumplimentación (anexo II). Se realizaron reuniones conjuntas entre los investigadores para homogeneizar los criterios de extracción de los datos y así tratar de reducir las diferencias derivadas de la variabilidad inter-observador.

De cara al desarrollo del modelo predictivo de mortalidad, el hecho de que un 31,3% de pacientes no dispusieran de determinación de FEVI, llevó a tomar la decisión de excluir este parámetro de las variables incluidas en el modelo predictivo finalmente desarrollado; a pesar de que una FEVI <40% se mantuvo como predictor independiente de mayor riesgo de mortalidad a un mes en el análisis multivariante realizado en nuestra cohorte.

Nuestra cohorte fue reclutada en un momento histórico en el que existía una baja disponibilidad de determinación de péptidos natriuréticos. Aunque se comprobó que cada caso cumplía los criterios diagnósticos de Framingham a la hora de establecer el diagnóstico

correcto de IC, la ausencia de determinación de péptidos natriuréticos supone una limitación por el posible riesgo de error diagnóstico en algunos casos.

Estas posibles deficiencias podrían limitar la validez del estudio, en caso de que se hubieran incluido en el mismo pacientes con un diagnóstico erróneo de IC. Mediante los métodos descritos hemos tratado de limitar lo máximo posible el riesgo de incluir pacientes con un diagnóstico erróneo de IC. Por lo demás, estas limitaciones no restan validez ni capacidad discriminativa a los modelos predictivos finalmente diseñados.

5. Aplicabilidad

Los modelos predictivos diseñados, y que derivan del estudio PREDICE, permiten estimar el riesgo de muerte y reingreso a un mes en pacientes que requieren un ingreso hospitalario a través del Servicio de Urgencias por un primer episodio de IC. El objetivo final es que su aplicación permita identificar aquellos pacientes de mayor riesgo, de cara a poder iniciar seguimiento de estos pacientes en programas ambulatorios específicos y multidisciplinarios de atención a pacientes con IC. Este seguimiento especializado tendría el fin último de mejorar la calidad de vida, capacidad funcional y grado de autonomía de estos pacientes; así como tratar de disminuir sus ingresos hospitalarios.

Consecuentemente, se disminuiría el gasto sanitario destinado a esta enfermedad.

Aunque hemos diseñado una serie de herramientas para facilitar la aplicación de nuestros modelos predictivos, resultaría de interés validar la capacidad discriminativa de estos modelos en nuevas cohortes independientes de pacientes ingresados por un primer episodio de insuficiencia cardíaca.

VI. CONCLUSIONES

1. Nuestro trabajo permite diseñar modelos predictivos de riesgo de mortalidad y reingreso a un mes en pacientes hospitalizados por un primer episodio de insuficiencia cardíaca, a partir de variables clínicas, biológicas y demográficas de fácil determinación. La sencillez de los modelos diseñados no les resta capacidad discriminativa al efectuar una comparación con otros modelos predictivos preexistentes y elaborados con un mayor grado de complejidad.

2. Los parámetros incluidos en el modelo predictivo de riesgo de reingreso a un mes fueron las cifras al ingreso de glucosa y filtrado glomerular estimado, la prescripción de tratamiento al alta con diuréticos de asa y la presencia de hipercolesterolemia como comorbilidad asociada. La capacidad predictiva del modelo, expresada como su área bajo la curva ROC, es de 0,70 (IC 95% = 0,62-0,78).

3. Los parámetros incluidos en el modelo predictivo de riesgo de mortalidad a un mes fueron las cifras al ingreso de filtrado glomerular estimado, la prescripción de tratamiento al alta con fármacos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y la puntuación en el Índice de Charlson. La capacidad predictiva del modelo, expresada como su área bajo la curva ROC, es de 0,77 (IC 95% = 0,70-0,85).

4. Aunque no formaron parte de los modelos predictivos finales, la presencia de una FEVI <40% resultó ser un predictor independiente de mayor riesgo de mortalidad a un mes. La presencia al ingreso de ingurgitación venosa yugular y de cifras bajas de tensión arterial diastólica, resultaron ser predictores independientes de mayor riesgo de reingreso a un mes.

5. Los pacientes del estudio PREDICE presentan edad avanzada y frecuente comorbilidad asociada. Son pacientes frecuentemente independientes para las actividades básicas e instrumentales de la vida diaria, y la mayoría presentan una clase funcional NYHA grado I o II. Presentan diversas diferencias clínicas, sociodemográficas y biológicas en función de sus tasas de mortalidad y reingreso durante el primer mes de seguimiento. La mayoría de los ingresos se realizan en Servicios de Medicina Interna.

6. Se realizó ecocardiograma y se determinó la FEVI en la mayoría de los pacientes incluidos en el estudio, resultando la IC-FEC el subtipo más frecuente de insuficiencia cardíaca. Se observó una frecuencia significativamente menor de realización de ecocardiograma y de determinación de la FEVI en los pacientes que fallecieron durante el primer mes de seguimiento.

7. La prescripción al alta de beta-bloqueantes y fármacos bloqueadores del sistema renina-angiotensina-aldosterona fue globalmente baja. El grupo farmacológico con mayor prescripción al alta fueron los diuréticos de asa. Se observaron diferencias en la prescripción farmacológica en función de las tasas de mortalidad y reingreso durante el primer mes de seguimiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Braunwald E. Heart Failure: An overview. En: Fishma AP, ed. Heart Failure. New York: McGraw-Hill, 1977.
2. Denolin H, Kuhn H, Krayenbuehl HP, Loogen F, Reales A. The definition of heart failure. Eur Heart J 1983;4:445-8.
3. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J 2016;37:2129-200.
4. Grupo de trabajo de la GPC sobre Tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca Crónica. Guía de Práctica Clínica sobre Tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca Crónica. Edición 2016. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Gobierno de España.
5. American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. J Am Coll Cardiol 2013;62:147-239.
6. Sabbah HN. Silent disease progression in clinically stable heart failure. Eur J Heart Fail 2017;19:469-78.
7. The Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels. 9th ed. Little, Brown & Co; Boston, Mass: 1994. pp. 253-6.

8. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, Cinquegrani MP, Feldman AM, Francis GS, et al. ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: Executive Summary. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). J Am Coll Cardiol 2001;38:2101-13.
9. Ammar KA, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Kors JA, Redfield MM, Burnett JC, et al. Prevalence and Prognostic Significance of Heart Failure Stages. Application of the American College of Cardiology/American Heart Association Heart Failure Staging Criteria in the Community. Circulation 2007;115:1563-70.
10. Lüers C, Edemann F, Wachter R, Pieske B, Mende M, Angermann C, et al. Prognostic impact of diastolic dysfunction in systolic heart failure – A cross-project analysis from the German Competence Network Heart Failure. Clin Cardiol 2017;40:667-73.
11. Vasan RS, Levy D. Defining Diastolic Heart Failure. A Call for Standardized Diagnostic Criteria. Circulation 2000;101:2118-21.
12. Poppe KK, Squire IB, Whalley GA, Køber L, McAlister FA, McMurray JJV, et al. Known and missing left ventricular ejection fraction and survival in patients with heart failure: a MAGGIC meta-analysis report. Eur J Heart Fail 2013;15:1220-7.

13. Lenzen MJ, Scholte op Reimer WJM, Boersma E, Vantrimpont PJMJ, Follath F, Swedberg K, et al. Differences between patients with a preserved and a depressed left ventricular function: a report from the EuroHeart Failure Survey. *Eur Heart J* 2004;25:1214-20.
14. Núñez J, Mainar L, Bodí V, Sanchis J, Núñez E, Miñana G, et al. Valor pronóstico de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda. *Med Clin (Barc)* 2008;131:161-6.
15. Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Anker SD, Crespo MG, Harjola VP, et al. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* 2017;19:1574-85.
16. Kalogeropoulos AP, Fonarow GC, Georgiopoulou V, Burkman G, Siwamogsatham S, Patel A, et al. Characteristics and Outcomes of Adult Outpatients With Heart Failure and Improved or Recovered Ejection Fraction. *JAMA Cardiol* 2016;1:510-8.
17. Florea VG, Rector TS, Anand IS, Cohn JN. Heart Failure With Improved Ejection Fraction: Clinical Characteristics, Correlates of Recovery, and Survival. Results From the Valsartan Heart Failure Trial. *Circ Heart Fail* 2016;9:e003123. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003123.

18. Nadruz W, West E, Santos M, Skali H, Groarke JD, Forman DE, et al. Heart Failure and Midrange Ejection Fraction. Implications of Recovered Ejection Fraction for Exercise Tolerance and Outcomes. *Circ Heart Fail* 2016;9:e002826. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002826.
19. Cosin J. La insuficiencia cardíaca en el siglo XXI. Epidemiología y sus consecuencias económicas. *Cir. Cardiov* 2011;18:83-9.
20. Sayago I, García F, Segovia J. Epidemiología de la insuficiencia cardíaca en España en los últimos 20 años. *Rev Esp Cardiol* 2013;66:649-56.
21. Segovia J. Los números de la insuficiencia cardíaca: una oportunidad para mejorar. *Rev Clin Esp* 2013;213:25-7.
22. Anguita M, Crespo MG, de Teresa E, Jiménez M, Alonso L, Muñiz J. Prevalencia de la insuficiencia cardíaca en la población general española mayor de 45 años. Estudio PRICE. *Rev Esp Cardiol* 2008;61:1041-9.
23. González JR, Alegría E, Bertoméu V, Conthe P, de Santiago A, Zsolt I. Insuficiencia cardíaca en consultas ambulatorias: comorbilidades y actuaciones diagnóstico-terapéuticas por diferentes especialistas. Estudio EPISERVE. *Rev Esp Cardiol* 2008;61:611-9.
24. Instituto Nacional de Estadística, 2015. Disponible en: www.ine.es

25. Senni M, Tribouilloy CM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Evans JM, Bailey KR, et al. Congestive Heart Failure in the Community. *Arch Intern Med* 1999;159:29-34.
26. Sacha Bhatia R, Tu JV, Lee DS, PC, Fang J, Haouzi A, et al. Outcome of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction in a Population-Based Study. *N Engl J Med* 2006;355:260-9.
27. Hobbs R, Roalfe AK, Davis RC, Davies MK, Hare R. Prognosis of all-cause heart failure and borderline left ventricular systolic dysfunction: 5 year mortality follow-up of the Echocardiographic Heart of England Screening Study (ECHOES). *Eur Heart J* 2007;28:1128-34.
28. Goldberg RJ, Ciampa J, Lessard D, Meyer TE, Spencer FA. Long-term Survival After Heart Failure. *Arch Intern Med* 2007;167:490-6.
29. Henkel DM, Redfield MM, Weston SA, Gerber Y, Roger VL. Death in Heart Failure: a Community Perspective. *Circ Heart Fail* 2008;1:91-7.
30. Tribouilloy C, Rusinaru D, Mahjoub H, Soulière V, Lévy F, Peltier M, et al. Prognosis of heart failure with preserved ejection fraction: a 5 year prospective population-based study. *Eur Heart J* 2008;29:339-47.
31. McAlister FA, Stewart S, Ferrua S, McMurray JJ. Multidisciplinary Strategies for the Management of Heart Failure Patients at High Risk for Admission. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:810-9.
32. Göhler A, Januzzi JL, Worrell SS, Osterziel KJ, Gazell GS, Dietz R, et al. A systematic meta-analysis of the efficacy and heterogeneity of

disease management programs in congestive heart failure. *J Card Fail* 2006;12:554-67.

33. Pons F, Lupón J, Urrutia A, González B, Crespo E, Díez C, et al. Mortalidad y causas de muerte en pacientes con insuficiencia cardiaca: experiencia de una unidad especializada multidisciplinaria. *Rev Esp Cardiol* 2010;63:303-14.

34. Miralda GP, Soriano N, Brotons C, Moral I, Pinar J, Cascant P, et al. Características basales y determinantes de la evolución en pacientes ingresados por insuficiencia cardíaca en un hospital general. *Rev Esp Cardiol* 2002;55:571-8.

35. Hermida A, Pazo M, de la Fuente R, Lado FL, Hernández L, Rodríguez I. Factores epidemiológicos asociados a la hospitalización por descompensación de insuficiencia cardiaca. *An Med Interna* 2008;25:256-61.

36. Juenger J, Schellberg D, Kraemer S, Haunstetter A, Zugck C, Herzog W, et al. Health related quality of life in patients with congestive heart failure: comparasion with other chronic diseases and relation to functional variables. *Heart* 2002;87:235-41.

37. Rumsfeld JS, Alexander KP, Goff DC, Graham MM, Ho M, Masoudi FA, et al. Cardiovascular Health: The Importance of Measuring Patient-Reported Health Status. A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2013;127:2233-49.

38. Comín J, Anguita M, Formiga F, Almenar L, Crespo MG, Manzano L, et al. Calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica sistólica en España: resultados del estudio VIDA-IC. *Rev Esp Cardiol* 2016;69:256-71.
39. McDonagh TA, Morrison CE, Lawrence A, Ford I, Tunstall-Pedoe H, McMurray, et al. Symptomatic and asymptomatic left-ventricular systolic dysfunction in an urban population. *Lancet* 1997;350:829-33.
40. Mosterd A, Hoes AW, de Bruyne MC, Deckers JW, Linker DT, Hofman A, et al. Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in the general population: the Rotterdam Study. *Eur Heart J* 1999;20:447-55.
41. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of Systolic and Diastolic Ventricular Dysfunction in the Community. Appreciating the Scope of the Heart Failure Epidemic. *JAMA* 2003;289:194-202.
42. Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 1996;275:1557-62.
43. Kostis JB, Davis BR, Cutler J, Grimm RH, Berge KG, Cohen JD, et al. Prevention of heart failure by antihypertensive treatment in older persons with isolated systolic hypertension. SHEP Cooperative Research Group. *JAMA* 1997;278: 212-6.

44. Wilhelmsen L, Rosengren A, Eriksson H, Lappas G. Heart failure in the general population of men – morbidity, risk factors and prognosis. *J Intern Med* 2001;249:253-61.
45. Baker DW. Prevention of heart failure. *J Card Fail* 2002;8:333-46.
46. Izzo JL, Gradman AH. Mechanisms and management of hypertensive heart disease: from left ventricular hypertrophy to heart failure. *Med Clin North Am* 2004;88:1257-71.
47. Menéndez E, Delgado E, Fernández F, Prieto MA, Bordiú E, Calle A, et al. Prevalencia, diagnóstico, tratamiento y control de la hipertensión arterial en España. Resultados del estudio Di@bet.es. *Rev Esp Cardiol* 2016;69: 572-8.
48. He J, Ogden LG, Bazzano LA, Vupputuri S, Loria C, Whelton PK. Risk Factors for Congestive Heart Failure in US Men and Women. *Arch Intern Med* 2001;161:996-1002.
49. Krumholz HM, Chen YT, Wang Y, Vaccarino V, Radford M, Horwitz RI. Predictors of readmission among elderly survivors of admission with heart failure. *Am Heart J* 2000;139:72-7.
50. Shindler DM, Kostis JB, Yusuf S, Quinones MA, Pitt B, Stewart D, et al. Diabetes mellitus, a predictor of morbidity and mortality in the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Trials and Registry. *Am J Cardiol* 1996;77:1017-20.

51. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PWF, Benjamin EJ, Larson MG, et al. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:305-13.
52. Taegtmeyer H, McNulty P, Young ME. Adaptation and Maladaptation of the Heart in Diabetes: Part I. General Concepts. *Circulation* 2002;105:1727-33.
53. Valdés S, García F, Maldonado C, Goday A, Calle A, Soriguer F, et al. Prevalencia de obesidad, diabetes mellitus y otros factores de riesgo cardiovascular en Andalucía. Comparación con datos de prevalencia nacionales. Estudio Di@bet.es. *Rev Esp Cardiol* 2014;67:442-8.
54. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28.
55. Fernández D, Cabrera A, Sanz H, Elosua R, Guembe MJ, Alzamora M, et al. Síndrome metabólico en España: prevalencia y riesgo coronario asociado a la definición armonizada y a la propuesta por la OMS. Estudio DARIOS. *Rev Esp Cardiol* 2012;65:241-8.
56. Grima A, León M, Ordóñez B. El síndrome metabólico como factor de riesgo cardiovascular. *Rev Esp Cardiol Supl* 2005;5:16-20.
57. Ingelsson E, Ärnlöv J, Lind L, Sundström J. Metabolic syndrome and risk for heart failure in middle-aged men. *Heart* 2006;92:1409-13.

58. Smith SC Jr., Benjamin EJ, Bonow RO, Braun LT, Creager MA, Franklin BA, et al. AHA/ACCF secondary prevention and risk reduction therapy for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2011 update: a guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:2432-46.
59. Scirica BM, Morrow DA, Cannon CP, Ray KK, Sabatine MS, Jarolim P, et al. Intensive Statin Therapy and the Risk of Hospitalization for Heart Failure After an Acute Coronary Syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 Study. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2326-31.
60. Afilalo J, Majdan AA, Eisenberg MJ. Intensive statin therapy in acute coronary syndromes and stable coronary heart disease: a comparative meta-analysis of randomized controlled trials. *Heart* 2007;93:914-21.
61. Segovia J, Alonso-Pulpón L, Pereira R, Silva L. Etiología y evaluación diagnóstica en la insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol* 2004;57:250-9.
62. Opasich C, Febo O, Riccardi PG, Traversi E, Forni G, Pinna G, et al. Concomitant factors of decompensation in chronic heart failure. *Am J Cardiol* 1996;78:354-7.
63. Conthe P. Insuficiencia circulatoria central: insuficiencia cardíaca. En: García-Conde J, Merino Sánchez J, González Macías J. *Patología general. Semiología Clínica y Fisiopatología*. 2ª ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2004. p. 389-97.

64. Guyton AC, Hall JE. Tratado de fisiología médica. 13ª ed. Madrid: S.A. Elsevier España; 2016.
65. Triposkiadis F, Karayannis G, Giamouzis G, Skoularigis J, Louridas G, Butler J. The Sympathetic Nervous System in Heart Failure. Physiology, Pathophysiology, and Clinical Implications. J Am Coll Cardiol 2009;54:1747-62.
66. Böhm M, Ewen S, Mahfoud F. Renal Denervation for Chronic Heart Failure: Background and Pathophysiological Rationale. Korean Circ J 2017;47:9-15.
67. Kaye DM, Lefkovits J, Jennings GL, Bergin P, Broughton A, Esler MD. Adverse Consequences of High Sympathetic Nervous Activity in the Failing Human Heart. J Am Coll Cardiol 1995;26:1257-63.
68. Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, Garberg V, Lura D, Francis G, et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. N Engl J Med 1984;311:819-23.
69. Masson S, Solomon S, Angelici L, Latini R, Anand IS, Prescott M, et al. Elevated plasma renin activity predicts adverse outcome in chronic heart failure, independently of pharmacologic therapy: data from the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). J Card Fail 2010;16:964-70.
70. Verma S, Gupta M, Holmes DT, Xu L, Teoh H, Gupta S, et al. Plasma renin activity predicts cardiovascular mortality in the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) study. Eur Heart J 2011;32:2135-42.

71. Filippatos TD, Elisaf MS. Hyponatremia in patients with heart failure. *World J Cardiol* 2013;5:317-28.
72. Balling L, Kistorp C, Schou M, Egstrup M, Gustafsson I, Goetze JP, et al. Plasma copeptin levels and prediction of outcome in heart failure outpatients: relation to hyponatremia and loop diuretic doses. *J Card Fail* 2012;18:351-8.
73. Almenar L, Martínez L. Péptidos natriuréticos en insuficiencia cardiaca. *Rev Esp Cardiol Supl* 2006;6:15-26.
74. Volpe M, Carnovali M, Mastromarino V. The natriuretic peptides system in the pathophysiology of heart failure: from molecular basis to treatment. *Clin Sci* 2016;130:57-77.
75. Wolsk E, Claggett B, Pfeffer MA, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, et al. Role of B-Type Natriuretic Peptide and N-Terminal Prohormone BNP as Predictors of Cardiovascular Morbidity and Mortality in Patients With a Recent Coronary Event and Type 2 Diabetes Mellitus. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e004743. DOI: 10.1161/JAHA.116.004743.
76. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, Basta L, Brown Jr EJ, Cuddy TE, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the Survival and Ventricular Enlargement Trial. *N Eng J Med* 1992;327:669-77.

77. Genovesi EA, Colivicchi F, Malvezzi CM, Riccio C. Additive beneficial effects of beta blockers in the prevention of symptomatic heart failure. *Molandi Arch Chest Dis* 2009;72:18-22.
78. Gu J, Fan YQ, Han ZH, Bian L, Zhang HL, Xu ZJ, et al. Association between long-term prescription of aldosterone antagonist and the progression of heart failure with preserved ejection fraction in hypertensive patients. *Int J Cardiol* 2016;220:56-60.
79. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: The Framingham Study. *N Eng J Med* 1971;285:1441-6.
80. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:161-7.
81. Januzzi JL, Camargo CA, Anwaruddin S, Baggish AL, Chen AA, Krauser DG, et al. The N-Terminal pro-BNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) Study. *Am J Cardiol* 2005;95:948-54.
82. Zaphiriou A, Robb S, Murray-Thomas T, Mendez G, Fox K, McDonagh T, et al. The diagnostic accuracy of plasma BNP and NTproBNP in patients referred from primary care with suspected heart failure: Results of the UK natriuretic peptide study. *Eur J Heart Fail* 2005;7:537-41.

83. Fuat A, Murphy JJ, Hungin APS, Curry J, Mehrzad AA, Hetherington A, et al. The diagnostic accuracy and utility of a B-type natriuretic peptide test in a community population of patients with suspected heart failure. *Br J Gen Pract* 2006;56:327-33.
84. Kociol RD, Pang PS, Gheorghiade M, Fonarow GC, O'Connor CM, Felker GM. Troponin elevation in heart failure. Prevalence, mechanisms, and clinical implications. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1071-8.
85. Horwich TB, Patel J, MacLellan WR, Fonarow GC. Cardiac Troponin I Is Associated With Impaired Hemodynamics, Progressive Left Ventricular Dysfunction, and Increased Mortality Rates in Advanced Heart Failure. *Circulation* 2003;108:833-8.
86. Perna ER, Macín SM, Cimbaro Canella JP, Alvarenga PM, Pantich RE, Ríos NG, et al. High levels of troponin T are associated with ventricular remodeling and adverse in-hospital outcome in heart failure. *Med Sci Monit* 2004;10:CR90-5.
87. Davie AP, Francis CM, Love MP, Caruana L, Starkey IR, Shaw TRD, et al. Value of the electrocardiogram in identifying heart failure due to left ventricular systolic dysfunction. *BMJ* 1996;312:222.
88. Kelder JC, Cramer MJ, van Wijngaarden J, van Tooren R, Mosterd A, Moons KGM, et al. The Diagnostic Value of Physical Examination and Additional Testing in Primary Care Patients With Suspected Heart Failure. *Circulation* 2011;124:2865-73.

89. Cincin A, Ozben B, Erdogan O. Diagnostic utility of specific electrocardiographical parameters in predicting left ventricular function. *Exp Clin Cardiol* 2012;17:210-4.
90. Olesen LL, Andersen A. ECG as a first step in the detection of left ventricular systolic dysfunction in the elderly. *Eur J Heart Fail* 2016;3:44-52.
91. Martínez L, Almenar L. Técnicas de imagen en la insuficiencia cardiaca. *Rev Esp Cardiol Supl* 2006;6:27-45.
92. Kirkpatrick JN, Vannan MA, Narula J, Lang RM. Echocardiography in Heart Failure: Applications, Utility, and New Horizons. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:381-96.
93. Garbi M, McDonagh T, Cosyns B, Bucciarelli C, Edvardsen T, Kitsiou A, et al. Appropriateness criteria for cardiovascular imaging use in heart failure: report of literature review. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:147-53.
94. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28:1-39.
95. Marwick TH. The Role of Echocardiography in Heart Failure. *J Nucl Med* 2015;56:31-8.

96. Bonow RO, Bennett S, Casey DE, Ganiats TG, Hlatky MA, Konstam MA, et al. ACC/AHA Clinical Performance Measures for Adults With Chronic Heart Failure: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures (Writing Committee to Develop Heart Failure Clinical Performance Measures). *Circulation* 2005;112:1853-87.
97. Garnier F, Eicher JC, Jazayeri S, Bertaux G, Bouchot O, Aho LS, et al. Usefulness and limitations of contractile reserve evaluation in patients with low-flow, low-gradient aortic stenosis eligible for cardiac resynchronization therapy. *Eur J Heart Fail* 2014;16:648-54.
98. Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, Kasprzak J, Lancellotti P, Poldermans D, et al. Stress Echocardiography Expert Consensus Statement-Executive Summary. European Association of Echocardiography (EAE). *Eur Heart J* 2009;30:278-89.
99. Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Hear J* 2007;28:2539-50.
100. Dokainish H, Nguyen JS, Bobek J, Goswami R, Lakkis NM. Assessment of the American Society of Echocardiography-European Association of Echocardiography guidelines for diastolic function in

patients with depressed ejection fraction: an echocardiographic and invasive haemodynamic study. *Eur J Echocardiogr* 2011;12:857-64.

101. Hundley WG, Bluemke DA, Finn JP, Flamm SD, Fogel MA, Friedrich MG, et al. ACCF/ACR/AHA/NASCI/SCMR 2010 Expert Consensus Document on Cardiovascular Magnetic Resonance. A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *Circulation* 2010;121:2462-508.

102. Gonzalez JA, Kramer CM. Role of Imaging Techniques for Diagnosis, Prognosis and Management of Heart Failure Patients: Cardiac Magnetic Resonance. *Curr Heart Fail Rep* 2015;12:276-83.

103. Kilner PJ, Geva T, Kaemmerer H, Trindade PT, Schwitter J, Webb GD. Recommendations for cardiovascular magnetic resonance in adults with congenital heart disease from the respective working groups of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2010;31:794-805.

104. Yoshida A, Ishibashi H, Yamada N, Kanzaki H, Hasegawa T, Takahama H, et al. Direct comparison of the diagnostic capability of cardiac magnetic resonance and endomyocardial biopsy in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2013;15:166-75.

105. Bonow RO, Castelvechio S, Panza JA, Berman DS, Velazquez EJ, Michler RE, et al. Severity of Remodeling, Myocardial Viability, and Survival in Ischemic LV Dysfunction After Surgical Revascularization. *J Am Coll Cardiol Img* 2015;8:1121-9.

106. Haneder S, Kucharczyk W, Schoenberg SO, Michaely HJ. Safety of Magnetic Resonance Contrast Media. A Review With Special Focus on Nephrogenic Systemic Fibrosis. *Top Magn Reson Imaging* 2015;24:57-65.
107. Miller JM, Rochitte CE, Dewey M, Arbab A, Niinuma H, Gottlieb I, et al. Diagnostic Performance of Coronary Angiography by 64-Row CT. *N Engl J Med* 2008;359:2324-36.
108. Beanlands RSB, Nichol G, Huszti E, Humen D, Racine N, Freeman M, et al. F-18-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Imaging-Assisted Management of Patients With Severe Left Ventricular Dysfunction and Suspected Coronary Disease. A Randomized, Controlled Trial (PARR-2). *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2002-12.
109. Beller GA, Heede RC. SPECT Imaging for Detecting Coronary Artery Disease and Determining Prognosis by Noninvasive Assessment of Myocardial Perfusion and Myocardial Viability. *J of Cardiovasc Trans Res* 2011;4:416-24.
110. Flaherty JD, Bax JJ, De Luca L, Rossi JS, Davidson CJ, Filippatos G, et al. Acute heart failure syndromes in patients with coronary artery disease. Early assessment and treatment. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:254-63.
111. Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). 2015 ESC Guidelines for the

management of acute coronary syndromes in patients without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2016;37:267-315.

112. The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014;46:517-92.

113. Borlaug BA, Kass DA. Invasive Hemodynamic Assessment in Heart Failure. *Cardiol Clin* 2011;29:269-80.

114. Domínguez F, Kühl U, Pieske B, García P, Tschöpe C. Actualización sobre miocarditis y miocardiopatía inflamatoria: el resurgir de la biopsia endomiocárdica. *Rev Esp Cardiol* 2016;69:178-87.

115. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, Frustaci A, Jessup M, Kuhl U, et al. The Role of Endomyocardial Biopsy in the Management of Cardiovascular Disease. A Scientific Statement From the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1914-31.

116. Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, Berul C, Brugada R, Calkins H, et al. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies. *Heart Rhythm* 2011;8:1308-39.

117. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative

North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). N Engl J Med 1987;316:1429-35.

118. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. N Engl J Med 1991;325:293-302.

119. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. JAMA 1995;273:1450-6.

120. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, Cleland JGF, Horowitz JD, Massie BM, et al. Comparative Effects of Low and High Doses of the Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor, Lisinopril, on Morbidity and Mortality in Chronic Heart Failure. Circulation 1999;100:2312-8.

121. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. N Eng J Med 1992;327:685-91.

122. Jong P, Yusuf S, Rousseau MF, Ahn SA, Bangdiwala S. Effect of enalapril on 12-year survival and life expectancy in patients with left ventricular systolic dysfunction: a follow-up study. Lancet 2003;361:1843-8.

123. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. Lancet 1999;353:9-13.

124. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353:2001-7.
125. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjekshtus J, et al. Effects of Controlled-Release Metoprolol on Total Mortality, Hospitalizations, and Well-being in Patients With Heart Failure. *JAMA* 2000;283:1295-302.
126. Packer M, Coats AJS, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:1651-8.
127. Flather MD, Shibata MC, Coats AJS, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005;26:215-25.
128. Willenheimer R, van Veldhuisen DJ, Silke B, Erdmann E, Follath F, Krum H, et al. Effect on Survival and Hospitalization of Initiating Treatment for Chronic Heart Failure With Bisoprolol Followed by Enalapril, as Compared With the Opposite Sequence. *Circulation* 2005;112:2426-35.
129. Prins KW, Neill JM, Tyler JO, Eckman PM, Duval S. Effects of Beta-Blocker Withdrawal in Acute Decompensated Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2015;3:647-53.

130. Miró Ó, Müller C, Martín FJ, Bueno H, Mebazaa A, Herrero P, et al. BETAWIN-AHF study: effect of beta-blocker withdrawal during acute decompensation in patients with chronic heart failure. *Clin Res Cardiol* 2016;105:1021-9.
131. Yilmaz MB, Laribi S, Mebazaa A. Managing Beta-blockers in Acute Heart Failure: When to Start and When to Stop? *Curr Heart Fail Re* 2010;7:110-5.
132. Passos LC, Galvao M, Rodrigues A, Moreira T, Costa AC. Initiation or maintenance of beta-blocker therapy in patients hospitalized for acute heart failure. *Int J Clin Pharm* 2016;38:802-7.
133. The CAPRICORN Investigators. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001;357:1385-90.
134. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999;341:709-17.
135. Zannad F, McMurray JJV, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in Patients with Systolic Heart Failure and Mild Symptoms. *N Engl J Med* 2011;364:11-21.
136. Granger CB, McMurray JJV, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to

angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003;362:772-6.

137. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *N Engl J Med* 2014;371:993-1004.

138. Faris R, Flather M, Purcell H, Henein M, Poole-Wilson P, Coats A. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta analysis of randomised controlled trials. *Int J Cardiol* 2002;82:149-58.

139. Faris RF, Flather M, Purcell H, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Diuretics for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;2:CD003838.

140. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010;376:875-85.

141. Böhm M, Borer J, Ford I, Gonzalez-Juanatey JR, Komajda M, Lopez-Sendon J, et al. Heart rate at baseline influences the effect of ivabradine on cardiovascular outcomes in chronic heart failure: analysis from the SHIFT study. *Clin Res Cardiol* 2013;102:11-22.

142. Mulder BA, Van Veldhuisen DJ, Crijns HJGM, Tijssen JGP, Hillege HL, Alings M, et al. Lenient vs. strict rate control in patients with atrial

fibrillation and heart failure: a post-hoc analysis of the RACE II study. Eur J Heart Fail 2013;15:1311-8.

143. Bavishi C, Khan AR, Ather S. Digoxin in patients with atrial fibrillation and heart failure: A meta-analysis. Int J Cardiol 2015;188:99-101.

144. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, Franciosa JA, Harston WE, Tristani FE, et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. N Eng J Med 1986;314:1547-52.

145. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, Carson P, D'Agostino Jr R, Ferdinand K, et al. Combination of Isosorbide Dinitrate and Hydralazine in Blacks with Heart Failure. N Eng J Med 2004;351:2049-57.

146. Theuns DA, Smith T, Hunink MG, Bardy GH, Jordaens L. Effectiveness of prophylactic implantation of cardioverter-defibrillators without cardiac resynchronization therapy in patients with ischaemic or non-ischaemic heart disease: a systematic review and meta-analysis. Europace 2010;12:1564-70.

147. Cleland JG, Abraham WT, Linde C, Gold MR, Young JB, Daubert JC, et al. An individual patient meta-analysis of five randomized trials assessing the effects of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in patients with symptomatic heart failure. Eur Heart J 2013;34:3547-56.

148. Fukuta H, Goto T, Wakami K, Ohte N. Effects of drug and exercise intervention on functional capacity and quality of life in heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Prev Cardiol* 2016;23:78-85.
149. Lewis EF, Lamas GA, O'Meara E, Granger CB, Dunlap ME, McKelvie RS, et al. Characterization of health-related quality of life in heart failure patients with preserved versus low ejection fraction in CHARM. *Eur J Heart Fail* 2007;9:83-91.
150. Sridharan L, Klein L. Prognostic factors in patients hospitalized for heart failure. *Curr Heart Fail Rep* 2013;10:380-6.
151. Pacho C, Domingo M, Núñez R, Lupón J, Moliner P, de Antonio M, et al. Una consulta específica al alta (STOP-HF-Clinic) reduce los reingresos a 30 días de los pacientes ancianos y frágiles con insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol* 2017;70:631-8.
152. McAlister FA, Ezekowitz J, Tonelli M, Armstrong PW. Renal insufficiency and heart failure. Prognostic and therapeutic implications from a prospective cohort study. *Circulation* 2004;109:1004-9.
153. Kaplon-Cieslicka A, Drozd J, Filipiak KJ. Prognostic factors in heart failure – are they all equally important? *Kardiol Pol* 2017;75:519-26.
154. Giamouzis G, Kalogeropoulos A, Georgiopoulou V, Laskar S, Smith AL, Dunbar S, et al. Hospitalization epidemic in patients with heart

failure: risk factors, risk prediction, knowledge gaps, and future directions. *J Cardiac Fail* 2011;17:54-75.

155. Flaherty JD, Rossi JS, Fonarow GC, Nunez E, Stough WG, Abraham WT, et al. Influence of coronary angiography on the utilization of therapies in patients with acute heart failure syndromes: Findings from Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF). *Am Heart J* 2009;157:1018-25.

156. Purek L, Laule-Kilian K, Christ A, Klima T, Pfisterer ME, Perruchoud AP, et al. Coronary artery disease and outcome in acute congestive heart failure. *Heart* 2006;92:598-602.

157. Lazzarini V, Mentz RJ, Fiuzat M, Metra M, O'Connor CM. Heart failure in elderly patients: distinctive features and unresolved issues. *Eur J Heart Fail* 2013;15:717-23.

158. Novack V, Pencina M, Zahger D, Fuchs L, Nevzorov R, Jotkowitz A, et al. Routine laboratory results and thirty day and one-year mortality risk following hospitalization with acute decompensated heart failure. *PLoS ONE* 2010;5:e12184.

159. Huynh BC, Rovner A, Rich MW. Long-term survival in elderly patients hospitalized for heart failure. 14-year follow-up from a prospective randomized trial. *Arch Intern Med* 2006;166:1892-8.

160. Halawa A, Burton MC, Maniaci MJ, Shapiro BP, Yip DS, Hodge DO, et al. Association of anemia with outcomes of acute heart failure. *South Med J* 2018;111:103-8.
161. Kajimoto K, Minami Y, Otsubo S, Sato N. Association of admission and discharge anemia status with outcomes in patients hospitalized for acute decompensated heart failure: differences between patients with preserved and reduced ejection fraction. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2017. <https://doi.org/10.1177/2048872617730039>.
162. Cicoira M, Maggioni AP, Latini R, Barlera S, Carretta E, Janosi A, et al. Body mass index, prognosis and mode of death in chronic heart failure: results from the Valsartan Heart Failure Trial. *Eur J Heart Fail* 2007;9:397-402.
163. Johansson I, Dahlström U, Edner M, Näsman P, Rydén L, Norhammar A. Risk factors, treatment and prognosis in men and women with heart failure with and without diabetes. *Heart* 2015;101:1139-48.
164. Jacob J, Tost J, Miró Ò, Herrero P, Martín-Sánchez FJ, Llorens P. Impact of chronic obstructive pulmonary disease on clinical course after an episode of acute heart failure. EAHFE-COPD study. *Int J Cardiol* 2017;227:450-6.
165. DePasquale EC, Fonarow GC. Impact of atrial fibrillation on outcomes in heart failure. *Heart Failure Clin* 2013;9:437-49.

166. Klein L, O'Connor CM, Leimberger JD, Gattis-Stough W, Piña IL, Felker GM, et al. Lower serum sodium is associated with increased short-term mortality in hospitalized patients with worsening heart failure. Results from the Outcomes of a Prospective Trial of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure (OPTIME-CHF) Study. *Circulation* 2005;111:2454-60.

167. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40:373-83.

168. Formiga F, Chivite D, Casas S, Manito N, Pujol R. Valoración funcional en pacientes ancianos ingresados por insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol* 2006;59:740-2.

169. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach. The Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Chest* 2010;137:263-72.

170. Yoshihisa A, Watanabe S, Kanno Y, Takiguchi M, Sato A, Yokokawa T, et al. The CHA₂DS₂-VASc score as a predictor of high mortality in hospitalized heart failure patients. *ESC Heart Failure* 2016;3:261-9.

171. Abraham WT, Fonarow GC, Albert NM, Gattis Stough W, Gheorghiade M, Greenberg BH, et al. Predictors of in-hospital mortality in patients hospitalized for heart failure. Insights from the Organized

Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF). J Am Coll Cardiol 2008;52:347-56.

172. Pocock SJ, Wang D, Pfeffer MA, Yusuf S, McMurray JJ, Swedberg KB, et al. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. Eur Heart J 2006;27:65-75.

173. Elkayam U, Tasissa G, Binanay C, Stevenson LW, Gheorghiade M, Warnica JW, et al. Use and impact of inotropes and vasodilator therapy in hospitalized patients with severe heart failure. Am Heart J 2007;153:98-104.

174. Abraham WT, Adams KF, Fonarow GC, Costanzo MR, Berkowitz RL, Lejemtel TH, et al. In-hospital mortality in patients with acute decompensated heart failure requiring intravenous vasoactive medications. An analysis from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). J Am Coll Cardiol 2005;46:57-64.

175. Curtis JP, Rathore SS, Wang Y, Krumholz HM. The association of 6-minute walk performance and outcomes in stable outpatients with heart failure. J Card Fail 2004;10:9-14.

176. Blair JE, Khan S, Konstam MA, Swedberg K, Zannad F, Burnett Jr JC, et al. Weight changes after hospitalization for worsening heart failure and subsequent re-hospitalization and mortality in the EVEREST trial. Eur Heart J 2009;30:1666-73.

177. Bettencourt P, Azevedo A, Pimenta J, Friões F, Ferreira S, Ferreira A. N-Terminal-Pro-Brain natriuretic peptide predicts outcome after hospital discharge in heart failure patients. *Circulation* 2004;110:2168-74.
178. Sánchez Marteles M, Urrutia A. Formas de presentación de la insuficiencia cardíaca aguda: edema agudo de pulmón y shock cardiogénico. *Med Clin (Barc)* 2014;142(Supl 1): 14-9.
179. Januzzi JL, Van Kimmenade R, Lainchbury J, Bayes-Genis A, Ordonez-Llanos J, Santalo-Bel M, et al. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients. The International Collaborative of NT-proBNP Study. *Eur Heart J* 2006;27:330-7.
180. Peacock IV WF, De Marco T, Fonarow GC, Diercks D, Wynne J, Apple FS, et al. Cardiac troponin and outcome in acute heart failure. *N Engl J Med* 2008;358:2117-26.
181. Latini R, Masson S, Anand IS, Missov E, Carlson M, Vago T, et al. Prognostic value of very low plasma concentrations of troponin T in patients with stable chronic heart failure. *Circulation* 2007;116:1242-9.
182. Hudson MP, O'Connor CM, Gattis WA, Tasissa G, Hasselblad V, Holleman CM, et al. Implications of elevated cardiac troponin T in ambulatory patients with heart failure: a prospective analysis. *Am Heart J* 2004;147:546-52.

183. Ather S, Hira RS, Shenoy M, Fatemi O, Deswal A, Aguilar D, et al. Recurrent low-level troponin I elevation is a worse prognostic indicator than occasional injury pattern in patients hospitalized with heart failure. *Int J Cardiol* 2013;166:394-8.
184. Aimo A, Januzzi Jr JL, Vergaro G, Petersen C, Pasanisi EM, Molinaro S, et al. Left ventricular ejection fraction for risk stratification in chronic systolic heart failure. *Int J Cardiol* 2018;273:136-40.
185. Solomon SD, Anavekar N, Skali H, McMurray JJ, Swedberg K, Yusuf S, et al. Influence of ejection fraction on cardiovascular outcomes in a broad spectrum of heart failure patients. *Circulation* 2005;112:3738-44.
186. Ye J-K, Hsiao Y-C, Jian C-R, Wang C-H, Wen M-S, Kuo C-T, et al. Comparison of baseline versus posttreatment left ventricular ejection fraction in patients with acute decompensated heart failure for predicting cardiovascular outcome: implications from single-center systolic heart failure cohort. *PLoS ONE* 2016;11:e0145514.
187. Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, Sutradhar SC, Anker SD, Cropp AB, et al. The Seattle Heart Failure Model. Prediction of survival in heart failure. *Circulation* 2006;113:1424-33.
188. Vázquez R, Bayes-Genis A, Cygankiewicz I, Pascual-Figal D, Grigorian-Shamagian L, Pavon R, et al. The MUSIC Risk Score: a simple method for predicting mortality in ambulatory patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2009;30:1088-96.

189. Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JJ, Maggioni A, Kober L, Squire IB, et al. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39372 patients from 30 studies. *Eur Heart J* 2013;34:1404-13.
190. Barlera S, Tavazzi L, Franzosi MG, Marchioli R, Raimondi E, Masson S, et al. Predictors of mortality in 6975 patients with chronic heart failure in the Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico-Heart Failure Trial. Proposal for a nomogram. *Circ Heart Fail* 2013;6:31-9.
191. Spinar J, Jarkovsky J, Spinarova L, Mebazza A, Gayat E, Vitovec J, et al. AHEAD score – Long-term risk classification in acute heart failure. *Int J Cardiol* 2016;202:21-6.
192. O'Connor CM, Whellan DJ, Wojdyla D, Leifer E, Clare RM, Ellis SJ, et al. Factors related to morbidity and mortality in patients with chronic heart failure with systolic dysfunction. The HF-ACTION predictive risk score model. *Circ Heart Fail* 2012;5:63-71.
193. Senni M, Santilli G, Parrella P, De Maria R, Alari G, Berzuini C, et al. A novel prognostic index to determine the impact of cardiac conditions and co-morbidities on one-year outcome in patients with heart failure. *Am J Cardiol* 2006;98:1076-82.
194. Senni M, Parrella P, De Maria R, Cottini C, Böhm M, Ponikowski P, et al. Predicting heart failure outcome from cardiac and comorbid conditions: The 3C-HF score. *Int J Cardiol* 2013;163:206-11.

195. Agostoni P, Corrà U, Cattadori G, Veglia F, La Gioia R, Scardovi AB, et al. Metabolic exercise test data combined with cardiac and kidney indexes, the MECKI score: a multiparametric approach to heart failure prognosis. *Int J Cardiol* 2013;167:2710-8.
196. Bowen GS, Diop MS, Jiang L, Wu WC, Rudolph JL. A multivariable prediction model for mortality in individuals admitted for heart failure. *J Am Geriatr Soc* 2018;66:902-8.
197. McCusker J, Bellavance F, Cardin S, Trepanier S, Verdon J, Ardman O. Detection of older people at increased risk of adverse health outcomes after an emergency visit: the ISAR screening tool. *J Am Geriatr Soc* 1999;47:1229-38.
198. Martín-Sánchez FJ, Llopis García G, González-Colaço Harmand M, Fernández Pérez C, González del Castillo J, Llorens P, et al. La escala Identification of Senior At Risk predice la mortalidad a los 30 días en los pacientes mayores con insuficiencia cardíaca aguda. *Med Intensiva* 2018. <https://doi.org/10.1016/j.medin.2018.07.009>
199. Felker GM, Leimberger JD, Califf RM, Cuffe MS, Massie BM, Adams Jr KF, et al. Risk stratification after hospitalization for decompensated heart failure. *J Card Fail* 2004;10:460-6.
200. Miró Ò, Rossello X, Gil V, Martín-Sánchez FJ, Llorens P, Herrero-Puente P, et al. Predicting 30-day mortality for patients with acute heart failure in the emergency department. A cohort study. *Ann Intern Med* 2017;167:698-705.

201. Fonarow GC, Adams Jr KF, Abraham WT, Yancy CW, Boscardin WJ. Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure. Classification and regression tree analysis. *JAMA* 2005;293:572-80.
202. Philbin EF, DiSalvo TG. Prediction of hospital readmission for heart failure: development of a simple risk score based on administrative data. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1560-6.
203. Hammill BG, Curtis LH, Fonarow GC, Heidenreich PA, Yancy CW, Peterson ED, et al. Incremental value of clinical data beyond claims data in predicting 30-day outcomes after heart failure hospitalization. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2011;4:60-7.
204. Keenan PS, Normand SL, Lin Z, Drye EE, Bhat KR, Ross JS, et al. An administrative claims measure suitable for profiling hospital performance on the bases of 30-day all-cause readmission rates among patients with heart failure. *Cir Cardiovasc Qual Outcomes* 2008;1:29-37.
205. Amarasingham R, Moore BJ, Tabak YP, Drazner MH, Clark CA, Zhang S, et al. An automated model to identify heart failure patients at risk for 30-day readmission or death using electronic medical record data. *Med Care* 2010;48:981-8.
206. Álvarez-García J, Ferrero-Gregori A, Puig T, Vázquez R, Delgado J, Pascual-Figal D, et al. A simple validated method for predicting the

risk of hospitalization for worsening of heart failure in ambulatory patients: the Redin-SCORE. *Eur J Heart Fail* 2015;17:818-27.

207. Canepa M, Fonseca C, Chioncel O, Laroche C, Crespo-Leiro MG, Coats AJ, et al. Performance of prognostic risk scores in chronic heart failure patients enrolled in the European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry. *J Am Coll Cardiol* 2018;6:452-62.

208. Formiga F, Moreno-González R, Chivite D, Casado J, Escrihuela-Vidal F, Corbella X. Clinical characteristics and one-year mortality according to admission renal function in patients with a first acute heart failure hospitalization. *Rev Port Cardiol* 2018;37:159-65.

209. Formiga F, Moreno-González R, Chivite D, Franco J, Montero A, Corbella X. High comorbidity, measured by the Charlson Comorbidity Index, associates with higher 1-year mortality risks in elderly patients experiencing a first acute heart failure hospitalization. *Aging Clin Exp Res* 2018;30:927-33.

210. Formiga F, Moreno-González R, Chivite D, Yun S, Ariza A, Corbella X. Lower admission blood pressure as an independent predictor of 1-year mortality in elderly patients experiencing a first hospitalization for acute heart failure. *Hell J Cardiol* 2018. <https://doi.org/10.1016/j.hjc.2018.08.004>

211. Londoño KL, Formiga F, Chivite D, Moreno-González R, Migone de Amicis M, Corbella X. Prognostic influence of prior chronic obstructive

pulmonary disease in patients admitted for their first episode of acute heart failure. Intern Emerg Med 2018; 13:351-7.

212. Migone de Amicis M, Chivite D, Corbella X, Cappellini MD, Formiga F. Anemia is a mortality prognostic factor in patients initially hospitalized for acute heart failure. Intern Emerg Med 2018;12:749-56.

213. Tuppin P, Cuerq A, de Peretti C, Fagot-Campagna A, Danchin N, Juillière Y, et al. Two-year outcome of patients after a first hospitalization for heart failure: A national observational study. Arch Cardiovasc Dis 2014;107:158-68.

214. Quirós López R, García Alegría J, Martín Escalante MD, Trujillo Santos J, Villena Ruiz MA, Perea Milla E. Factores pronósticos y supervivencia a largo plazo tras el diagnóstico inicial de insuficiencia cardíaca. Med Clin (Barc) 2012;138:602-8.

215. Jong P, Vowinckel E, Liu PP, Gong Y, Tu JV. Prognosis and determinants of survival in patients newly hospitalized for heart failure. A population-based study. Arch Intern Med 2002;162:1689-94.

216. Gómez de la Cámara A, Guerra Vales JM, Magán Tapia P, Andrés Esteban E, Vázquez Fernández del Pozo S, Calderón Sandubete E, et al. Role of biological and non biological factors in congestive heart failure mortality: PREDICE-SCORE: A clinical prediction rule. Cardiol J 2012;19:578-85.

217. Lee DS, Austin PC, Rouleau JL, Liu PP, Naimark D, Tu JV. Predicting mortality among patients hospitalized for heart failure. Derivation and validation of a clinical model. *JAMA* 2003;290:2581-7.
218. Kleinbaum DG, Kupper LL, Muller KE. Variable reduction and factor analysis. *Applied regression analysis and other multivariable methods*. Boston: PWS-Kent; 1988. p. 595-640.
219. Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: The Barthel Index. *Md State Med J* 1965;14:61-5.
220. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist* 1969;9:179-86.
221. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999;130:461-70.
222. Núñez E, Steyerberg EW, Núñez J. Estrategias para la elaboración de modelos estadísticos de regresión. *Rev Esp Cardiol* 2011;64:501-7.
223. Sullivan LM, Massaro JM, D'Agostino Sr RB. Presentation of multivariate data for clinical use: The Framingham Study risk score functions. *Stat Med* 2004;23:1631-60.

224. Dirección General de Informática, Comunicaciones e Innovación Tecnológica. Consejería de Sanidad y Consumo. Comunidad de Madrid. Manual del Conjunto Mínimo Básico de Datos, 2004.

225. Dirección General de Asistencia Sanitaria. Servicio Andaluz de Salud. Consejería de Salud. Junta de Andalucía. Manual de instrucciones del Conjunto Mínimo Básico de Datos de alta hospitalaria. Edición 2005.

ANEXOS

ANEXO 1

CUADERNO RECOGIDA DATOS ESTUDIO PREDICE

PREDICCIÓN DE LA MORTALIDAD EN PACIENTES HOSPITALIZADOS POR INSUFICIENCIA CARDIACA: CONSTRUCCIÓN DE MODELOS PREDICTIVOS

DATOS DEL PROFESIONAL QUE RECOGE LOS DATOS

Iniciales: _____ Fecha recogida datos: _____/_____/_____
dd mm año

Hospital: ☐ 12 Octubre ☐ Rocío ☐ Val me

CRITERIO EXCLUSIÓN VARIABILIDAD (Si la respuesta es SI en el criterio 1 ó NO en el criterio 2, queda excluido, no seguir cumplimentando el cuadernillo.)

- 1.- Diagnóstico previo de Insuficiencia Cardíaca con o sin ingreso ☐ SI ☐ NO
2.- Residente en el área de referencia del hospital ☐ SI ☐ NO

DATOS DE FILIACIÓN. N° de Historia clínica: _____

N° de identificación del paciente: _____

Nombre: _____ Apellidos: _____

Fecha de nacimiento: _____/_____/_____
dd mm año

Fecha de ingreso: _____/_____/_____
dd mm año

Fecha de alta: _____/_____/_____
dd mm año

Servicio médico que da el alta

☐ Medicina Interna ☐ Cardiología ☐ Otros

Sexo médico responsable

☐ Hombre ☐ Mujer

DATOS DEMOGRÁFICOS DEL PACIENTE

(Ver manual 1.1)

Edad: _____ años

Sexo: ☐ Hombre ☐ Mujer

Localidad de residencia

☐ Urbano ☐ Metropolitano ☐ Rural

1. MOTIVO DE CONSULTA Y ANAMNESIS (Respuesta múltiple)

	MC	ANAMNESIS	
	SI	SI	NO
Disnea Paroxística Nocturna	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ortopnea	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Disnea de esfuerzo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Disnea de reposo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Crisis Hipertensiva	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dolor torácico	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Edemas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Edema Agudo de pulmón	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Palpitaciones / arritmia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tos nocturna	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

2. ANTECEDENTES PERSONALES (Recoger datos de la información de la historia clínica)

2.1. ALERGIAS, INTOLERANCIA O CONTRAINDICACIONES

	SI	NO	No Datos
Alergia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Intolerancia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Contraindicaciones	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Si la respuesta es afirmativa especificar:

☐ AAS ☐ Anticoagulantes ☐ ARA II
☐ Betabloqueantes ☐ Contraste yodados ☐ IECA
 Otros: _____

2.2. AUTONOMÍA VIDA DIARIA (Ver manual 1.2)

Independiente Actividades Básicas vida diaria	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> No Datos
Independiente Actividades Instrumentales	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> No Datos
Vida cama-sillón (dependiente total)	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> No Datos

2.3. SOPORTE SOCIOFAMILIAR (Ver manual 1.3)

☐ Vive solo ☐ Vive con la familia ☐ Vive en residencia ☐ No Datos

2.4. GRADO DE DISNEA BASAL (Escala NYHA)

- ☐ Clase I. Sin limitación a la actividad física habitual
- ☐ Clase II. Limitación ligera a la actividad física habitual
- ☐ Clase III. Limitación marcada a la actividad física. No disnea en reposo.
- ☐ Clase IV. Disnea en reposo.
- ☐ No Datos

2.5. HÁBITOS TÓXICOS

	SI	NO	No Datos
Tabaco	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alcohol	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Otras Drogas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

2.6. FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

	SI	NO
DM tipo 1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DM tipo 2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hipercolesterolemia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hipertrigliceridemia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hipo-HDL	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
HTA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Obesidad	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Síndrome Metabólico	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

2.7. COMORBILIDAD ASOCIADA (Respuesta múltiple) (Ver anexo A)

- | | |
|--|--------------------------|
| Infarto miocardio | <input type="checkbox"/> |
| Insuficiencia cardiaca congestiva | <input type="checkbox"/> |
| Enfermedad vascular periférica | <input type="checkbox"/> |
| Demencia | <input type="checkbox"/> |
| EPOC | <input type="checkbox"/> |
| FEV ₁ _____ | |
| Enfermedades reumatológicas | <input type="checkbox"/> |
| Enfermedad ulcerosa péptica | <input type="checkbox"/> |
| Enfermedad hepática leve | <input type="checkbox"/> |
| Diabetes leve o moderada | <input type="checkbox"/> |
| Diabetes con complicaciones | <input type="checkbox"/> |
| Hemiplejia o paraplejia | <input type="checkbox"/> |
| Enfermedad renal | <input type="checkbox"/> |
| Neoplasias malignas, incluyendo leucemias y linfomas | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> Activa | |
| <input type="checkbox"/> En remisión | |
| <input type="checkbox"/> Terminal | |
| Enfermedad hepática moderada o severa | <input type="checkbox"/> |
| Metástasis de tumores sólidos | <input type="checkbox"/> |
| SIDA | <input type="checkbox"/> |

2.8. ANTECEDENTES CARDIOLOGICOS

	SI	NO
Resucitación de PCR o Muerte Súbita	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Arritmias ventriculares	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bloqueo auriculo-ventricular	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cardiopatía isquémica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Enfermedad pericárdica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fibrilación auricular	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Miocardopatía dilatada	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Miocardopatía hipertensiva	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Miocardopatía hipertrófica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Miocardopatía restrictiva	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Taquimiocardiopatía	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marcapasos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DAI	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Valvulopatía aórtica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Valvulopatía mitral	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Valvulopatía pulmonar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Valvulopatía tricuspídea	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

2.9. OTROS ANTECEDENTES PERSONALES

	SI	NO
Hipotiroidismo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hipertiroidismo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SAOS	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Insuficiencia respiratoria crónica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Patología Psiquiátrica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

3.- EPISODIO ÍNDICE (los datos que no se puedan obtener de la historia de urgencias, serán cumplimentados con el primer dato que se objeive durante el ingreso)

3.1. EXPLORACIÓN FÍSICA EN URGENCIAS:

PAS:_____mmHg PAD:_____mmHg
 Frecuencia Cardiaca:_____lpm Frecuencia Respiratoria:_____rpm
 Sat O2:_____ % Peso:_____Kg Talla:_____ cm
 pO2: _____ pCO2: _____

	SI	NO
Crepitantes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tercer tono	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ingurgitación yugular	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hepatomegalia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Reflujo hepato-yugular	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Edemas en MMII	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pérdida de > 4,5 kg de peso con el tratamiento*	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

* Durante el ingreso

3.2. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

3.2.1. ANALÍTICA

Glucemia_____mg/d	Colesterol total_____mg/dl
Creatinina_____mg/dl	Acido úrico_____mg/dl
Sodio_____mEq/l	Potasio_____mEq/l
Troponina T_____ngr/mL	Troponina I_____ngr/mK
Pro_BNP_____pg/ml	Urea_____mg/dl
PCR_____mg/L	Bilirrubina total_____mg(dl
Hemoglobina_____gr/dl	Linfocitos_____K/μL
Creatinina Final_____mg/dl	Potasio Final_____mEq/l

3.2.2. ELECTROCARDIOGRAMA

(Ver manual 1.4)

	SI	NO
Ritmo sinusal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bajo voltaje QRS	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bloqueo AV Primer grado	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bloqueo AV Segundo grado	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bloqueo AV Tercer grado	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bloqueo rama Derecha	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bloqueo rama Izquierda	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ensanchamiento QRS	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fibrilación auricular	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Flutter	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Isquemia aguda	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Necrosis antigua	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ritmo marcapasos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Datos de Hipertrofia Ventricular Izquierda	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Taquicardia Ventricular	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

3.2.3. RADIOGRAFÍA DE TÓRAX

	SI	NO
Normal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cardiomegalia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Derrame pleural	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Infiltrado alveolo-intersticial	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Redistribución vascular	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

4. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS REALIZADAS DURANTE EL INGRESO (en el caso de la ecocardiografía y coronariografía, se considerarán las realizadas en los siguientes 6 meses si no hay datos durante el episodio índice)

4.1. ECOCARDIOGRAFÍA TT O TE O GAMMAGRAFÍA FUNCIÓN MIOCARDICA (se recogerán los datos preferiblemente de la ecocardio).
(Ver manual 1.5)

¿Se realiza ECO?: ☐ SI ☐ NO

¿Se realiza Gamma?: ☐ SI ☐ NO

Indicar si están descritos los siguientes hallazgos:

	SI	NO
Dilatación AI	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Disfunción ventrículo derecho	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Disfunción diastólica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hipertrofia ventrículo Izquierdo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alteraciones Contractilidad global	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alteraciones contractilidad segmentaria	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Patológica por otras causas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Derrame Pericárdico	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Con taponamiento cardiaco		
<input type="checkbox"/> Sin taponamiento cardiaco		
<input type="checkbox"/> No datos		

Valvulopatía* ☐ ☐

**Indicar el tipo de valvulopatía en la tabla siguiente:*

		AÓRTICA	MITRAL	TRICUSPÍDEA	PULMONAR
INSUFICIENCIA	Ligera				
	Moderada				
	Grave				
	No definida				
ESTENOSIS	Ligera				
	Moderada				
	Grave				
	No definida				

DTSVI _____ cm	DTVI _____ cm
PAP: _____ mmHg	Fracción eyección VI: _____ %
Diámetro AI: _____ mm	

4.2. CORONARIOGRAFÍA (Ver manual 1.6)

¿Se realiza?: ☐ SI ☐ NO

Si la respuesta es afirmativa indique si están descritos los siguientes hallazgos:

	SI	NO
Arterias coronarias normales	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lesiones en Tronco Común	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lesiones en Descendente Anterior	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lesiones en Circunfleja	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lesiones en Coronaria Derecha	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

¿Se realiza revascularización?

☐ Sí completa

☐ Sí incompleta

☐ No (no revascularizable)

☐ No (otros motivos)

Si la respuesta es afirmativa indique qué se ha realizado:

☐ Angioplastia

☐ Stent convencional

☐ Stent farmacoactivo

☐ Cirugía de revascularización coronaria

4.3. OTRAS PRUEBAS

	SI	NO
Ecocardiografía de estrés	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gammagrafía de estrés	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prueba de Esfuerzo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Holter ECG	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
AngioTAC	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

5. DIAGNÓSTICO AL FINAL DEL PROCESO (AL ALTA)

5.1. DIAGNÓSTICO FISIOPATOLÓGICO (Respuesta excluyente)

Insuficiencia cardíaca sistólica	<input type="checkbox"/>
Insuficiencia cardíaca diastólica	<input type="checkbox"/>
Insuficiencia cardíaca sistó-diastólica	<input type="checkbox"/>
Insuficiencia cardíaca con FE conservada	<input type="checkbox"/>
Insuficiencia cardíaca no especificada	<input type="checkbox"/>

5.2. DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO (Respuesta múltiple)

	SI	NO
Bloqueo AV	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cardiopatía isquémica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cor pulmonale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Enfermedad pericárdica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Miocardiopatía dilatada	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Miocardiopatía hipertensiva	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Miocardiopatía hipertrófica asimétrica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Miocardiopatía restrictiva	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Miocarditis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Taquimiocardiopatía	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Valvulopatía aórtica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Valvulopatía mitral	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Valvulopatía pulmonar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Valvulopatía tricuspídea	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Otros:

--

6. TRATAMIENTO AL FINAL DEL PROCESO

6.1 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO (Respuesta múltiple)

	SI	NO	AJUSTE DOSIS	CI
IECA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Nombre: _____ Dosis: _____
 Causa de ajuste de dosis: _____
 Motivo de Contraindicación (CI): _____

β bloqueantes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
---------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

Nombre: _____ Dosis: _____
 Causa de ajuste de dosis: _____
 Motivo de Contraindicación (CI): _____

ARA II	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

Nombre: _____ Dosis: _____
 Causa de ajuste de dosis: _____
 Motivo de Contraindicación (CI): _____

Antagonistas de la aldosterona	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

Nombre: _____ Dosis: _____
 Causa de ajuste de dosis: _____
 Motivo de Contraindicación (CI): _____

Antiagregantes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
----------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

Anticoagulantes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-----------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

Digoxina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
----------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

Diuréticos de asa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

Estatinas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-----------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

Hidralacina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

Mononitrato de isosorbide	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
---------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

Otros:

6.2. TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

(Ver manual 1.7)

	SI	NO
Consejos sobre hábitos de vida	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Terapia de resincronización cardíaca	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Implantación de desfibrilador	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cirugía valvular	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Revascularización	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Trasplante cardíaco	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Observaciones:

7. VARIABLE RESULTADO

	SI	NO
Reingreso por ICC en el primer mes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Reingreso por ICC entre 1-3 meses	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Reingreso por ICC entre 3-12 meses	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Exitus en el ingreso-primer mes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Exitus entre 1-3 meses	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Exitus entre 3-12 meses	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

8. PRUEBAS CARDIOLÓGICAS PREVIAS AL EPISODIO ÍNDICE

(Recoger sólo la más reciente)

8.1. ECOCARDIOGRAFÍA TT O TE O GAMMAGRAFÍA FUNCIÓN MIOCARDICA (se recogerán los datos preferiblemente de la ecocardio). (Ver manual 1.5)

¿Se realiza ECO?: ☐ SI ☐ NO

¿Se realiza Gamma?: ☐ SI ☐ NO

Indicar si están descritos los siguientes hallazgos:

	SI	NO
Dilatación AI	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Disfunción ventrículo derecho	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Disfunción diastólica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hipertrofia ventrículo Izquierdo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alteraciones Contractilidad global	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alteraciones contractilidad segmentaria	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Patológica por otras causas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Derrame Pericárdico	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

☐ Con taponamiento cardíaco

☐ Sin taponamiento cardíaco

☐ No datos

Valvulopatía* ☐ ☐

*Indicar el tipo de valvulopatía en la tabla siguiente:

		AÓRTICA	MITRAL	TRICUSPÍDEA	PULMONAR
INSUFICIENCIA	Ligera				
	Moderada				
	Grave				
	No definida				
ESTENOSIS	Ligera				
	Moderada				
	Grave				
	No definida				

DTSVI _____ cm	DTVVI _____ cm
PAP: _____ mmHg	Fracción eyección VI: _____ %
Diámetro AI: _____ mm	

8.2. CORONARIOGRAFÍA (Ver manual 1.6)

¿Se realiza?: ☐ SI ☐ NO

Si la respuesta es afirmativa indique si están descritos los siguientes hallazgos:

	SI	NO
Arterias coronarias normales	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lesiones en Tronco Común	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lesiones en Descendente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anterior Lesiones en Circunfleja	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lesiones en Coronaria Derecha	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

¿Se realiza revascularización?

☐ Sí completa ☐ Sí incompleta
☐ No (no revascularizable) ☐ No (otros motivos)

Si la respuesta es afirmativa indique qué se ha realizado:

<input type="checkbox"/> Angioplastia	<input type="checkbox"/> Stent convencional
<input type="checkbox"/> Stent farmacoactivo	<input type="checkbox"/> Cirugía de revascularización coronaria

ANEXO 2

MANUAL DE APOYO PARA LA CUMPLIMENTACIÓN DEL CUADERNILLO DE RECOGIDA DE DATOS ESTUDIO PREDICE

PREDICCIÓN DE LA MORTALIDAD EN PACIENTES INGRESADOS POR UN PRIMER EPISODIO DE INSUFICIENCIA CARDIACA: CONSTRUCCIÓN DE MODELOS PREDICTIVOS

Criterios de inclusión:

- Pacientes que ingresan en los Hospitales Virgen del Rocío y Virgen de Valme de Sevilla, y Hospital 12 de Octubre de Madrid, en los servicios de Medicina Interna, Cardiología u otros servicios de dichos hospitales, derivados desde otros niveles asistenciales o desde las urgencias hospitalarias, por sospecha clínica diagnóstica de insuficiencia cardiaca.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con diagnóstico previo de insuficiencia cardíaca, a los que ya se han realizado las pruebas diagnósticas (ecocordio, cateterismo) o hayan sido sometidos a tratamientos específicos de la IC (DAI, resincronización) cuyo motivo de ingreso sea una descompensación de su insuficiencia cardiaca.

Fecha de recogida de datos:

- Se recogerán los datos disponibles del año 2004 en adelante.
- Para una mejor organización de los datos registrados, serán ordenados de la siguiente forma:
 - Hospital 12 de Octubre: registro del 1 al 300.
 - Hospital Virgen del Rocío: registro del 301 al 600.
 - Hospital Valme: registro del 601 al 900.

INSTRUCCIONES PARA LA CUMPLIMENTACIÓN DE LAS VARIABLES

1. ANTECEDENTES PERSONALES:

1.1. DATOS DEMOGRÁFICOS DEL PACIENTE:

- Definición de la **Localidad de residencia:**
 - **Rural:** Perteneciente o relativo al campo.
 - **Urbano:** perteneciente o relativo a la ciudad. Ej: la propia ciudad de **Sevilla**.
 - **Metropolitano:** perteneciente o relativo al conjunto urbano formado por una ciudad y sus suburbios. Ej. Área metropolitana de Sevilla la componen: Aljarafe, Alcalá de Guadaíra, Alcalá del Río, La Algaba, Almensilla, Aznalcázar, Aznalcóllar, Benacazón, Bollullos de la Mitación, Bormujos, Brenes, Camas, Carmona, Carrión de los Céspedes, Castilleja de Guzmán, Castilleja de la Cuesta, Castilleja del Campo, Coria del Río, Dos Hermanas, Espartinas, Gelves, Gerena, Gines, Guillena, Huévar del Aljarafe, Isla Mayor,

Mairena del Alcor, Mairena del Aljarafe, Olivares, Los Palacios y Villafranca, Palomares del Río, Pilas, La Puebla del Río, La Rinconada, Salteras, San Juan de Aznalfarache, Sanlúcar la Mayor, Santiponce, Sevilla, Tomares, Umbrete, Utrera, Valencina de la Concepción, Villamanrique de la Condesa, Villanueva del Ariscal y El Viso del Alcor.

Diccionario de La Lengua Española (Vigésimo tercera Edición), Instituto de Estadística de Andalucía.

1.2. AUTONOMÍA VIDA DIARIA:

- **Independiente Actividades Básicas de la vida diaria:** se incluyen aquellos pacientes capaces de mantener las actividades consideradas imprescindibles para vivir, mantienen los niveles más elementales de la función física y son capaces del autocuidado. Se consideran **actividades básicas de la vida diaria**, según el **Índice de Barthel**: comer, trasladarse entre la silla y la cama, aseo personal, uso del retrete, bañarse/ ducharse, desplazarse, subir y bajar escaleras, vestirse y desvestirse, control de heces, control de orina.
- **Independiente Actividades Instrumentadas:** se incluyen aquellos pacientes capaces de mantener las actividades para adaptarse al medio ambiente. Se consideran **actividades instrumentales**, según el **Índice de Lawton-Brody**: usar el teléfono, manejo del dinero, ir de compras, desplazarse usando medios de transporte, cuidado de la casa, preparar la comida, lavar la ropa, manejo de medicamentos. Otros: actividad social, actividades recreativas, gimnasia, labores de artesanía, vida en colectivo,....
- **Vida cama-sillón (dependencia total):** se incluyen todos aquellos pacientes que no poseen independencia para las actividades instrumentales ni básicas de la vida diaria.

1.3. SOPORTE SOCIOFAMILIAR:

- **Vive solo:** vive solo sin necesidad de ningún apoyo, o con la ayuda de familiares y vecinos o recibe ayuda a domicilio formal o voluntaria.
- **Vive con la familia:** vive con familiares de los que recibe ayuda.
- **Vive en Residencia:** el paciente está institucionalizado.

Atención a Pacientes Pluripatológicos: Proceso Asistencial Integrado. Consejería de Andalucía, Junta de Andalucía, 2ª Edición.

1.4. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS. ELECTROCARDIOGRAMA.

Las pruebas complementarias que deben utilizarse para la recogida de datos son las de urgencias o en ausencia de estas, las primeras de las que se disponga durante el ingreso.

– CRITERIOS ECG DE HIPERTROFIA VENTRICULAR IZQUIERDA:

– Los criterios más usados son:

- **Índice de Sokoloww-Lyon**: suma de onda R en V5-V6 + onda S en V1 $> \text{ó} = 3,5 \text{ mV}$ (35 mm) y/o onda R en aVL $> \text{ó} = 1,1 \text{ mV}$ (11 mm).
- **Criterios de voltaje de Cornell**: Estos criterios más recientes son basados en la correlación de estudios ecocardiográficos diseñados para detectar un índice de masa ventricular izquierda $>132 \text{ g/m}^2$ en hombres y $>109 \text{ g/m}^2$ en mujeres.
 - Para hombres: S en V3 + R en aVL $>2,8 \text{ mV}$ (28 mm).
 - Para mujeres: S en V3 + R en aVL $>2,0 \text{ mV}$ (20 mm).

Update of the Guidelines of the Spanish Society of Cardiology on high Blood Preassure 2003.

1.5. ECOCARDIOGRAMA TT O TE O GAMMAGRAFÍA FUNCIÓN MIOCÁRDICA:

- Se recogerán los datos preferiblemente del ecocardiograma.
- Si aparecen dos cifras de **Fracción de Eyección**, se cogerá la peor, la más deprimida.

VALVULOPATIAS (GRADOS DE AFECTACION):

– Insuficiencia mitral:

	Leve	Moderada	Severa
Volumen regurgitante (ml/latido)	< 30	30 - 59	$> \text{ó} = 60$
Fracción regurgitante (%)	< 30	30 - 49	$> \text{ó} = 50$
Área del orificio de regurgitación (cm ²)	< 0.20	0.20 – 0.39	$> \text{ó} = 0.40$

– Estenosis mitral:

	Leve	Moderada	Severa
--	------	----------	--------

Gradiente valvular medio (mmHg)	< 5	5 - 10	> 10
Presión sistólica en arteria pulmonar (mmHg)	< 30	30 - 50	> 50
Área valvular (cm ²)	> 1.5	1.0 – 1.5	< 1.0

– Insuficiencia aórtica

	Ligera	Moderada	Severa
Cualitativo Grado Angiográfico	1+	2+	3-4+
Ancho del flujo por Doppler	Flujo Central, ancho menor del 25% del flujo del VI	Mayor que la IAo ligera pero sin signos de IAo severa	Flujo central, ancho mayor al 65% del flujo del VI
Ancho de vena contracta por Doppler (cm)	< 0,30	0,30-0,69	> ó = 0,70
Cuantitativo (cateterismo o ecocardiografía) Volumen de regurgitación (ml/impulso)	< 30	30-59	> ó = 60
Fracción de regurgitación (%)	< 30	30-49	> ó = 50
Área del orificio de regurgitación (cm ²)	< 0,10	0,10-0,29	> ó = 0,30
Criterio adicional esencial Tamaño del VI			Incrementado

– Estenosis aórtica

Grado	AV (cm ²)	IAV (cm ² /m ²)	VMFA (m/s)	GM (mmHg)
Leve	1,5	>0,9	<3,0	<25
Moderada	1,0-1,5	0,6-0,9	3,0-4,0	25-40
Severa	≤1,0	≤0,6	>4,0	>40

AV: área valvular, IAV: índice área valvular, VMFA: velocidad máxima, GM: gradiente medio

– Válvulas tricuspídea y pulmonar

Valvulopatía	Criterio ecocardiográfico
Estenosis tricuspídea grave	Área valvular $< 1 \text{ cm}^2$
Insuficiencia tricuspídea grave	Anchura vena contracta $> 0,7 \text{ cm}$ y flujo sistólico invertido en venas hepáticas
Estenosis pulmonar grave	Velocidad pico flujo $> 4 \text{ m/s}$ o gradiente máximo $> 60 \text{ mm Hg}$
Insuficiencia pulmonar grave	Flujo color que llena el tracto de salida; señal de onda Doppler densa continua con una pendiente de deceleración brusca.

1.6. CORONARIOGRAFÍA:

- Se considerarán las **lesiones angiográficamente significativas:**
 - Por estimación visual del hemodinamista: lesiones $> 70\%$ del diámetro coronario o $> 50\%$ en lesiones de tronco coronario.
 - Por estimación angiográfica con estudio cuantitativo: lesiones $> 50\%$ del diámetro coronario.

1.7. TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO:

- En el apartado **Observaciones**, debe especificarse cualquier comentario relevante que se haga en la historia clínica respecto a este punto, como por ejemplo contraindicaciones de dicho tratamiento,

ANEXO 3

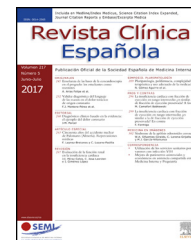
PUBLICACIONES ASOCIADAS A LA TESIS DOCTORAL

1) Torralba-Morón A, Guerra-Vales JM, Medrano-Ortega FJ, Navarro-Puerto MA, Lora-Pablos D, Marín-León I, et al. Función renal al ingreso como marcador pronóstico en pacientes hospitalizados por un primer episodio de insuficiencia cardíaca. Resultados del estudio PREDICE. Rev Clin Esp 2019.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rce.2019.10.003>



Revista Clínica Española

www.elsevier.es/rce



ORIGINAL

Función renal al ingreso como marcador pronóstico en pacientes hospitalizados por un primer episodio de insuficiencia cardíaca. Resultados del estudio PREDICE

Á. Torralba-Morón^{a,*}, J.M. Guerra-Vales^{a,b}, F.J. Medrano-Ortega^{c,e},
M.A. Navarro-Puerto^d, D. Lora-Pablos^{b,e,f}, I. Marín-León^{c,e}, E. Calderón-Sandubete^{c,e}
y A. Gómez-de la Cámara^{b,e,f}

^a Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

^b Instituto de Investigación, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

^c Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

^d Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Nuestra Señora de Valme, Sevilla, España

^e CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Madrid, España

^f Unidad de Investigación Clínica, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

Recibido el 10 de mayo de 2019; aceptado el 10 de octubre de 2019

PALABRAS CLAVE

Insuficiencia
cardíaca;
Insuficiencia renal;
Filtrado glomerular
estimado;
Mortalidad

Resumen

Antecedentes y objetivo: La insuficiencia cardíaca (IC) es una enfermedad frecuente que deteriora la calidad de vida de los pacientes que la padecen y condiciona una elevada morbimortalidad. En los últimos años, se están desarrollando gran cantidad de trabajos para determinar qué factores influyen en el pronóstico de la IC. Sin embargo, son escasos los que evalúan el pronóstico de los pacientes hospitalizados por su primer episodio de IC. El objetivo de nuestro estudio es analizar el impacto pronóstico de la función renal en pacientes hospitalizados por un primer episodio de IC.

Materiales y métodos: Se recogió a 600 pacientes hospitalizados por un primer episodio de IC en 3 hospitales españoles de tercer nivel. Se analizó el riesgo de mortalidad durante el primer año de seguimiento en función del grado de función renal en el momento del ingreso.

Resultados: Los pacientes con mayor grado de insuficiencia renal en el momento del ingreso presentaban edad más avanzada ($p < 0,001$) eran más frecuentemente mujeres ($p = 0,01$), presentaban un mayor grado de dependencia ($p < 0,05$) y mayor prevalencia de hipertensión arterial ($p < 0,001$), insuficiencia renal crónica ($p < 0,001$) y anemia ($p < 0,001$). En el análisis multivariante, el grado de insuficiencia renal al ingreso se mantuvo como predictor independiente de mayor riesgo de mortalidad durante el primer año de seguimiento.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: angelito.torralba@hotmail.com (Á. Torralba-Morón).

<https://doi.org/10.1016/j.rce.2019.10.003>

0014-2565/© 2019 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Todos los derechos reservados.

Cómo citar este artículo: Torralba-Morón Á, et al. Función renal al ingreso como marcador pronóstico en pacientes hospitalizados por un primer episodio de insuficiencia cardíaca. Resultados del estudio PREDICE. Rev Clin Esp. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.rce.2019.10.003>

KEYWORDS

Heart failure;
Kidney failure;
Estimated glomerular
filtration rate;
Mortality

Conclusiones: La presencia de insuficiencia renal en el momento del ingreso es un marcador de mal pronóstico en nuestra cohorte de pacientes hospitalizados por un primer episodio de IC.
© 2019 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Todos los derechos reservados.

Renal function at admission as a prognostic marker for patients hospitalised for a first episode of heart failure. Results of the PREDICE study

Abstract

Background and objective: Heart failure (HF) is a frequent condition that deteriorates quality of life and results in high morbidity and mortality. A considerable number of studies have been implemented in recent years to determine the factors that affect the prognosis of HF; however, few studies have assessed the prognosis of patients hospitalised for their first episode of HF. The aim of our study was to analyse the prognostic impact of renal function on patients hospitalised for a first episode of HF.

Material and methods: We recruited 600 patients hospitalised for a first episode of HF in 3 tertiary Spanish hospitals. We analysed the mortality risk during the first year of follow-up according to renal function at the time of admission.

Results: The patients with the highest degree of kidney failure at admission were older ($P<.001$), were more often women ($p=.01$) and presented a higher degree of dependence ($P<.05$), as well as a higher prevalence of arterial hypertension ($P<.001$), chronic renal failure ($P<.001$) and anaemia ($P<.001$). In the multivariate analysis, the degree of kidney failure at admission remained an independent predictor of increased mortality risk during the first year of follow-up.

Conclusions: The presence of kidney failure at admission was a marker of poor prognosis in our cohort of patients hospitalised for a first episode of HF.

© 2019 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). All rights reserved.

Introducción

La insuficiencia cardíaca (IC) es un problema de salud pública de primer orden. Su prevalencia en España se estima en torno al 5,5%, superando el 16% en mayores de 75 años^{1,2}. Esta prevalencia está en aumento debido a la mayor esperanza de vida de la población, la reducción de la mortalidad de los síndromes coronarios agudos y la universalización de tratamientos eficaces que han mejorado la supervivencia de los pacientes cardiopatas³⁻⁵. La IC es la primera causa de hospitalización en población española mayor de 65 años, representa el 5% de todas las hospitalizaciones y genera 80.000 ingresos anuales con una alta tasa de reingresos⁵. Tras su diagnóstico, la IC presenta una mortalidad aproximada del 25% al primer año y superior al 50% a los 5 años⁶⁻⁸, con una mortalidad intrahospitalaria tras un ingreso por IC en torno al 5%⁹. El seguimiento especializado de estos pacientes en unidades multidisciplinarias de IC mejora el pronóstico, disminuye el riesgo de reingresos y mejora su calidad de vida^{10,11}. El gasto en IC supone aproximadamente el 2% del presupuesto sanitario público español, destinándose el 70% a atender las hospitalizaciones por IC³. Conocer los factores que influyen en el pronóstico de la IC, permite tratar de controlarlos y así poder mejorar tanto el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes con IC, como el impacto económico que genera la enfermedad.

La enfermedad renal es uno de los factores que se ha asociado con peor pronóstico en diversas situaciones clínicas entre los pacientes que presentan IC. En pacientes ingresados por un episodio de descompensación de IC, la presencia de enfermedad renal crónica (ERC) previa y una menor tasa de filtrado glomerular en el momento del ingreso se asocian a mayores tasas de mortalidad y reingreso¹²⁻¹⁶. En pacientes ambulatorios con IC crónica, una peor función renal se asocia a menor tasa de supervivencia¹⁷. Los marcadores de función renal han formado parte de múltiples modelos de predicción de mortalidad en pacientes con IC en diferentes ámbitos: pacientes hospitalizados, pacientes en seguimiento ambulatorio o pacientes asistidos en un servicio de urgencias¹⁸⁻²².

Sin embargo, hay una menor disponibilidad de estudios que evalúen la influencia de la función renal en el pronóstico de los pacientes asistidos por un primer episodio de IC. El objetivo de nuestro trabajo es analizar el impacto pronóstico, expresado como mortalidad al año, de la función renal en el momento del ingreso en pacientes hospitalizados por un primer episodio de IC, describir las características de la población estudiada y comparar los resultados obtenidos con los publicados en otros estudios basados en pacientes diagnosticados de un primer episodio de IC.

Cómo citar este artículo: Torralba-Morón Á, et al. Función renal al ingreso como marcador pronóstico en pacientes hospitalizados por un primer episodio de insuficiencia cardíaca. Resultados del estudio PREDICE. Rev Clin Esp. 2019.

<https://doi.org/10.1016/j.rce.2019.10.003>

Material y métodos

Diseño del estudio y participantes

PREdicción Desenlaces en Insuficiencia Cardíaca en España (PREDICE) es un estudio observacional y multicéntrico, de cohorte histórica, en el que participan 3 hospitales españoles de tercer nivel con áreas de referencia de más de 500.000 habitantes: Hospital Universitario 12 de Octubre (Madrid), Hospital Universitario Virgen del Rocío (Sevilla) y Hospital Universitario Nuestra Señora de Valme (Sevilla).

La población del estudio incluye un total de 600 pacientes mayores de 18 años que ingresan a través del Servicio de Urgencias por un primer episodio de IC (siguiendo los criterios diagnósticos de Framingham²³) entre los años 2003 y 2006. Los criterios de inclusión son: ingreso por primer episodio de IC entre el 1 de enero del 2003 y el 31 de diciembre del 2006, edad mayor a 18 años y residencia en área de referencia del hospital. Se excluye del estudio a aquellos pacientes con diagnóstico previo de IC y a aquellos en los que la IC aparece como una complicación del motivo original de ingreso. Se realizó un seguimiento de un año tras el momento del ingreso.

El protocolo del estudio recoge la siguiente información de cada paciente: datos demográficos, datos clínicos, situación de soporte sociofamiliar, grado de autonomía del paciente según su dependencia para actividades básicas²⁴ e instrumentales²⁵, factores de riesgo cardiovascular, hábitos tóxicos, enfermedades cardiovasculares previas, comorbilidad significativa cardiovascular y no cardiovascular, grado de disnea basal, hallazgos semiológicos, datos analíticos al ingreso (función renal, sodio, potasio, hemoglobina, glucemia); resultados de pruebas complementarias (radiografía de tórax, ecocardiograma, coronariografía, gammagrafía de función miocárdica); diagnóstico etiológico y fisiopatológico según la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), tratamiento al alta, reingresos y mortalidad a uno, 3 y 12 meses. Se determinó en cada paciente su puntuación en el Índice de Charlson²⁶ y en la escala CHA₂DS₂-VASc²⁷. El grado de función renal al ingreso se cuantificó mediante el filtrado glomerular estimado (FGe) con la ecuación MDRD²⁸. Los datos se obtuvieron a través de la historia clínica hospitalaria completa de cada paciente, mediante un cuaderno de recogida de datos elaborado expresamente para el proyecto y complementado con un manual de instrucciones para facilitar la cumplimentación del mismo. Los datos de seguimiento se recogieron a partir de los registros clínicos ambulatorios.

El estudio cuenta con la aprobación del Comité Ético de cada hospital y se realiza de acuerdo con los criterios de buena práctica clínica.

Los resultados del estudio PREDICE han permitido generar un modelo de predicción de mortalidad a un año en pacientes ingresados por un primer episodio de IC²⁹.

Seguimiento y objetivo del estudio

A cada paciente incluido en el estudio se le realizó un seguimiento de un año a partir de la fecha de inclusión. El objetivo principal es determinar la tasa de mortalidad un año tras el episodio inicial de IC, estudiar la influencia de la

función renal sobre esta tasa de mortalidad y observar las posibles diferencias clínico-biológicas entre pacientes fallecidos y supervivientes según el grado de función renal en el momento del ingreso.

Cálculo del tamaño muestral

Para establecer modelos predictivos sobre una base inicial de 40 variables (no todas incluidas en el modelo final), se considera adecuada una muestra de 600 pacientes ingresados por un primer episodio de IC, con una mortalidad estimada de 60 muertes en el primer mes^{18,30}.

Análisis estadístico

Las variables continuas se presentan como media \pm desviación estándar o mediana y rango. Las variables categóricas se expresan como frecuencias absolutas y relativas. La significación estadística de la comparación de proporciones se determina mediante el test de la ji cuadrado o test exacto de Fisher para tablas de contingencia. La comparación de variables continuas se analiza mediante el test de la t de Student o ANOVA, si hay más de 2 grupos. En caso de incumplir la asunción de normalidad, se utilizan los test no paramétricos de Wilcoxon-Mann-Whitney o de Kruskal-Wallis, si hay más de 2 grupos. Se realizó un análisis multivariante de regresión lineal para identificar aquellas variables que se relacionan con el grado de función renal en el momento del ingreso. Se realizaron análisis simple y multivariante de regresión logística binaria para identificar las variables asociadas a mayor riesgo de mortalidad al año. Los resultados se expresaron con el coeficiente de variación del FGe y la razón de posibilidades (odds ratio), respectivamente; junto al intervalo de confianza del 95%.

En todos los análisis, se considera significativo un valor $p < 0,05$. Los análisis estadísticos se realizan empleando el software IBM® SPSS® Statistics 24 (IBM, International Business Machines Corporation, Armonk, Nueva York, EE. UU.).

Resultados

La edad media de los pacientes fue de $73,57 \pm 12,33$ años y el 50,8% fueron mujeres. Se produjeron 98 fallecimientos durante el año de seguimiento, lo que supone una tasa de mortalidad del 16,3%; 75 (12,5%) pacientes presentaban ERC previa al diagnóstico de IC, la cifra media de FGe al ingreso fue de $73,52 \pm 38,63$ ml/min/1,73m² y un 37,7% de los pacientes presentaban un FGe inferior a 60 ml/min/1,73m² en el momento del ingreso.

Se dividió la muestra en 4 grupos según la cifra de FGe: > 90 ml/min/1,73m² ($n = 152$; 25,3%), $> 60-90$ ml/min/1,73m² ($n = 222$; 37%), $30-60$ ml/min/1,73m² ($n = 168$; 28%) y < 30 ml/min/1,73m² ($n = 58$; 9,7%). En las tablas 1a y 1b se describen y comparan entre dichos grupos las características clínicas y sociodemográficas, los hallazgos físicos y de laboratorio al ingreso, las pruebas complementarias realizadas y tratamientos prescritos, y la tasa de mortalidad 1, 3 y 12 meses tras el ingreso. Como diferencias significativas, destacan mayor edad media, estancia hospitalaria más prolongada, mayor frecuencia de mujeres y mayor grado

Tabla 1a Características clínicas, sociodemográficas y biológicas. Diferencias en función de la cifra de filtrado glomerular estimado al ingreso

Característica	Población total (n = 600; 100%)	Filtrado glomerular estimado al ingreso				p
		> 90 ml/min/1,73 m ² (n = 152; 25,3%)	> 60-90 ml/min/ 1,73 m ² (n = 222; 37%)	30-60 ml/min/ 1,73 m ² (n = 168; 28%)	< 30 ml/min/1,73 m ² (n = 58; 9,7%)	
<i>Edad en años, media ± DE</i>	73,57 ± 12,33	68,97 ± 1,18	73,52 ± 0,73	76,76 ± 0,83	75,98 ± 1,42	< 0,001
<i>Sexo</i>						
Hombres	295 (49,2%)	90 (59,2%)	108 (48,6%)	70 (41,7%)	27 (46,6%)	0,01
Mujeres	305 (50,8%)	62 (40,8%)	114 (51,4%)	98 (58,3%)	31 (53,4%)	
<i>Servicio de ingreso</i>						
Medicina Interna	400 (66,7%)	97 (64,2%)	149 (67,4%)	118 (70,7%)	36 (63,2%)	0,005
Cardiología	90 (15%)	23 (15,2%)	44 (19,9%)	20 (12%)	3 (5,3%)	
UCE	106 (17,7%)	31 (20,5%)	28 (12,7%)	29 (17,4%)	18 (31,6%)	
Desconocido	4 (0,8%)	1	1	1	1	
<i>Estancia media en días, media ± DE</i>	11,60 ± 12,16	9,04 ± 0,46	11,02 ± 0,51	14,42 ± 1,50	13,39 ± 1,28	0,001
<i>Autonomía</i>						
Independiente ABVD	537 (89,5%)	143 (94,1%)	200 (90,1%)	142 (84,5%)	52 (89,7%)	0,04
Independiente actividades instrumentales	521 (86,8%)	142 (93,4%)	194 (87,4%)	138 (82,1%)	47 (81%)	0,01
<i>Clase funcional basal</i>						
NYHA	203 (33,8%)	57 (37,5%)	82 (36,9%)	50 (29,8%)	14 (24,1%)	0,13
NYHA II	224 (37,3%)	53 (34,9%)	81 (36,5%)	65 (38,7%)	25 (43,1%)	
NYHA III	136 (22,7%)	35 (23%)	47 (21,2%)	36 (21,4%)	18 (31%)	
NYHA IV	37 (6,2%)	7 (4,6%)	12 (5,4%)	17 (10,1%)	1 (1,7%)	
<i>Hábitos tóxicos</i>						
Fumador	180 (30%)	55 (36,2%)	69 (31,1%)	39 (23,2%)	17 (29,3%)	0,23
Alcoholismo	97 (16,2%)	40 (26,3%)	38 (17,1%)	14 (8,3%)	5 (8,6%)	<0,001
<i>FRCV</i>						
HTA	391 (65,2%)	67 (44,1%)	155 (69,8%)	122 (72,6%)	47 (81%)	<0,001
Diabetes mellitus	250 (41,7%)	52 (34,2%)	95 (42,8%)	77 (45,8%)	26 (44,8%)	0,17
Hipercolesterolemia	156 (26%)	30 (19,7%)	58 (26,1%)	50 (29,8%)	18 (31%)	0,16
Obesidad	114 (19%)	21 (13,8%)	48 (21,6%)	30 (17,9%)	15 (25,9%)	0,13
SM	41 (6,8%)	7 (4,6%)	9 (4,1%)	15 (8,9%)	10 (17,2%)	0,002

Tabla 1a (continuación)

Característica	Población total (n = 600; 100%)	Filtrado glomerular estimado al ingreso				p
		> 90 ml/min/1,73 m ² (n = 152; 25,3%)	> 60-90 ml/min/ 1,73 m ² (n = 222; 37%)	30-60 ml/min/ 1,73 m ² (n = 168; 28%)	< 30 ml/min/1,73 m ² (n = 58; 9,7%)	
<i>Enfermedades cardíacas</i>						
Cardiopatía isquémica	98 (16,3%)	22 (14,5%)	32 (14,4%)	37 (22%)	7 (12,1%)	0,12
Cardiopatía hipertensiva	48 (8%)	12 (7,9%)	15 (6,8%)	16 (9,5%)	5 (8,6%)	0,79
Valvulopatía	160 (26,7%)	41 (27%)	60 (27%)	42 (25%)	17 (29,3%)	0,92
<i>Comorbilidades</i>						
EPOC	115 (19,2%)	37 (24,3%)	37 (16,7%)	34 (20,2%)	7 (12,1%)	0,13
Fibrilación auricular	250 (41,7%)	59 (38,8%)	101 (45,5%)	73 (43,5%)	17 (29,3%)	0,12
Enfermedad cerebrovascular	42 (7%)	8 (5,3%)	11 (5%)	17 (10,1%)	6 (10,3%)	0,13
Enfermedad renal crónica	75 (12,5%)	0 (0%)	10 (4,5%)	26 (15,5%)	39 (67,2%)	< 0,001
Enfermedad vascular periférica	67 (11,2%)	10 (6,6%)	24 (10,8%)	25 (14,9%)	8 (13,8%)	0,11
Hiponatremia	98 (16,3%)	28 (18,4%)	30 (13,5%)	33 (19,6%)	7 (12,1%)	0,27
Anemia	227 (37,8%)	36 (23,7%)	68 (30,6%)	84 (50%)	39 (67,2%)	< 0,001
Enfermedad tiroidea	30 (5%)	8 (5,3%)	11 (5%)	10 (6%)	1 (1,7%)	0,64
Índice de Charlson, media ± DE	5,04 ± 2,43	4,36 ± 0,22	4,67 ± 0,13	5,60 ± 0,17	6,54 ± 0,30	< 0,001
CHA2DS2-VASc, media ± DE	3,16 ± 1,61	2,41 ± 1,13	3,19 ± 0,10	3,64 ± 0,10	3,56 ± 0,20	< 0,001
<i>Hallazgos físicos al ingreso</i>						
PAS, mmHg, media ± DE	143,08 ± 31,36	143,11 ± 2,69	141,71± 1,94	142,55 ± 2,40	149,09 ± 4,84	0,53
PAD, mmHg, media ± DE	78,53 ± 18,56	79,82 ± 1,47	79,06 ± 1,28	77,27 ± 1,41	77,41 ± 2,53	0,54
FC en lpm, media ± DE	96,29 ± 26,37	97,28 ± 2,27	98,16 ± 1,82	94,99 ± 1,90	89,71 ± 3,08	0,16
Edemas en miembros inferiores	379 (63,2%)	88 (57,9%)	133 (59,9%)	114 (67,9%)	44 (75,9%)	0,03
Crepitantes pulmonares	430 (71,7%)	100 (65,8%)	158 (71,2%)	130 (77,4%)	42 (72,4%)	0,14
Ingurgitación venosa yugular	139 (23,2%)	37 (24,3%)	44 (19,8%)	41 (24,4%)	17 (29,3%)	0,40
Reflujo hepato-yugular	29 (4,8%)	8 (5,3%)	10 (4,5%)	7 (4,2%)	4 (6,9%)	0,84
Hepatomegalia	76 (12,7%)	28 (18,4%)	22 (9,9%)	17 (10,1%)	9 (15,5%)	0,058
Tercer tono cardíaco	41 (6,8%)	12 (7,9%)	16 (7,2%)	9 (5,4%)	4 (6,9%)	0,82
<i>Hallazgos de laboratorio al ingreso</i>						
Hb, g/dl, media ± DE	12,84 ± 2,26	13,68 ± 0,16	13,13 ± 0,15	12,32 ± 0,16	11,06 ± 0,30	< 0,001
Creatinina, mg/dl, media ± DE	1,22 ± 0,94	0,65 ± 0,01	0,92 ± 0,01	1,39 ± 0,02	3,36 ± 0,22	< 0,001
FGe, ml/min/1,73m ² , media ± DE	73,52 ± 38,63	122,49 ± 2,91	75,17 ± 0,60	45,95 ± 0,65	18,69 ± 1,03	< 0,001
Sodio, mEq/l, media ± DE	138,09 ± 4,61	137,53 ± 0,41	138,51 ± 0,29	137,99 ± 0,34	138,38 ± 0,60	0,23
Potasio, mEq/l, media ± DE	4,33 ± 0,69	4,20 ± 0,04	4,20 ± 0,03	4,49 ± 0,06	4,63 ± 0,11	< 0,001
Glucemia, mg/dl, media ± DE	158,76 ± 81,66	148,12 ± 5,47	161,53 ± 5,51	167,06 ± 7,04	154,50 ± 11,67	0,19

ABVD: actividades básicas de la vida diaria; DE: desviación estándar; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FC: frecuencia cardíaca; FGe: filtrado glomerular estimado; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; Hb: hemoglobina; HTA: hipertensión arterial; lpm: latidos por minuto; NYHA: New York Heart Association; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; SM: síndrome metabólico; UCE: Unidad de Corta Estancia.

Tabla 1b Pruebas diagnósticas realizadas, tratamiento prescrito al alta y mortalidad. Diferencias en función de la cifra de filtrado glomerular estimado al ingreso

	Población total (n = 600; 100%)	Filtrado glomerular estimado al ingreso				p
		> 90 ml/min/1,73 m ² (n = 152; 25,3%)	> 60-90 ml/min/ 1,73 m ² (n = 222; 37%)	30-60 ml/min/ 1,73 m ² (n = 168; 28%)	< 30 ml/min/1,73 m ² (n = 58; 9,7%)	
<i>Ecocardiograma</i>						
Sí	441 (73,5%)	123 (80,9%)	173 (77,9%)	106 (63,1%)	39 (67,2%)	0,001
No	159 (26,5%)	29 (19,1%)	49 (22,1%)	62 (36,9%)	19 (32,8%)	
<i>Disfunción ventricular</i>						
IC sistólica (FEVI < 40%)	106 (17,7%)	31 (20,4%)	42 (18,9%)	28 (16,7%)	5 (8,6%)	0,005
IC diastólica (FEVI ≥ 40%)	306 (51%)	84 (55,3%)	120 (54,1%)	69 (41,1%)	33 (56,9%)	
FEVI desconocida	188 (31,3%)	37 (24,3%)	60 (27%)	71 (42,3%)	20 (34,5%)	
<i>Coronariografía</i>						
Sí	103 (17,2%)	24 (15,8%)	37 (16,7%)	35 (20,8%)	7 (12,1%)	0,40
No	497 (82,8%)	128 (84,2%)	185 (83,3%)	133 (79,2%)	51 (87,9%)	
<i>Tratamiento</i>						
Consejos sobre hábitos de vida	432 (72%)	109 (71,7%)	162 (73%)	118 (70,2%)	43 (74,1%)	0,91
Betabloqueantes	188 (31,3%)	52 (34,2%)	70 (31,5%)	55 (32,7%)	11 (19%)	0,18
Digoxina	152 (25,3%)	40 (26,3%)	66 (29,7%)	40 (23,8%)	6 (10,3%)	0,02
Diltiazem o verapamilo	30 (5%)	9 (5,9%)	10 (4,5%)	8 (4,8%)	3 (5,2%)	0,93
IECA	328 (54,7%)	90 (59,2%)	121 (54,5%)	91 (54,2%)	26 (44,8%)	0,31
ARA II	104 (17,3%)	18 (11,8%)	39 (17,6%)	31 (18,5%)	16 (27,6%)	0,055
Antagonistas de la aldosterona	95 (15,8%)	26 (17,1%)	34 (15,3%)	27 (16,1%)	8 (13,8%)	0,93
Diuréticos de asa	439 (73,2%)	112 (73,7%)	166 (74,8%)	127 (75,6%)	34 (58,6%)	0,07
Anticoagulantes	203 (33,8%)	57 (37,5%)	89 (40,1%)	46 (27,4%)	11 (19%)	0,003
Antiagregantes	263 (43,8%)	64 (42,1%)	97 (43,7%)	77 (45,8%)	25 (43,1%)	0,92
Estatinas	150 (25%)	31 (20,4%)	59 (26,6%)	45 (26,8%)	15 (25,9%)	0,50
Hidralacina	6 (1%)	2 (1,3%)	2 (0,9%)	1 (0,6%)	1 (1,7%)	0,85
Mononitrato de isosorbida	70 (11,7%)	19 (12,5%)	22 (9,9%)	23 (13,7%)	6 (10,3%)	0,67
<i>Mortalidad</i>						
A 1 mes	39 (6,5%)	3 (2%)	12 (5,4%)	12 (7,1%)	12 (20,7%)	< 0,001
A 3 meses	59 (9,8%)	8 (5,3%)	16 (7,2%)	23 (13,7%)	12 (20,7%)	0,001
A 12 meses	98 (16,3%)	10 (6,6%)	32 (14,4%)	37 (22%)	19 (32,8%)	< 0,001

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC: insuficiencia cardíaca; IECA: inhibidor de la enzima convertora de angiotensina; ARA II: antagonista del receptor de la angiotensina II.

de dependencia para las actividades básicas e instrumentales de la vida diaria conforme disminuye la cifra de FGe. En los grupos con menor FGe existe menor frecuencia de hábito enólico y mayor prevalencia de hipertensión arterial (HTA), síndrome metabólico, ERC y anemia; así como mayores puntuaciones en el índice de Charlson y en la escala CHA₂DS₂-VASc. Son pacientes con menores cifras al ingreso de hemoglobina y mayores de potasio. Los pacientes con menor cifra de FGe al ingreso presentan menor frecuencia de IC sistólica (FEVI < 40%) y mayor frecuencia de FEVI desconocida. En estos pacientes se prescribe con menor frecuencia tratamiento con digoxina y anticoagulantes, y su mortalidad es mayor al mes, 3 meses y 12 meses de seguimiento tras el ingreso.

Se realizó un análisis multivariante de regresión lineal para estimar qué factores se asocian a variaciones significativas en la cifra de FGe al ingreso (tabla 2). Así, la presencia de HTA, síndrome metabólico y diabetes mellitus resultó predictora independiente de mayor riesgo de presentar una peor cifra de FGe al ingreso. Una mayor cifra de hemoglobina al ingreso se asocia a mejores cifras de FGe al ingreso, mientras que cifras más elevadas de potasio al ingreso se asocian con peores cifras de FGe al ingreso. Por otro lado, se observa relación entre una estancia hospitalaria más prolongada y un mayor grado de insuficiencia renal al ingreso.

Para determinar aquellas variables asociadas a un mayor riesgo de mortalidad al año de seguimiento, realizamos un análisis univariante y multivariante de regresión logística binaria (tabla 3). Tras el análisis multivariante, el deterioro de la función renal en el momento del ingreso, establecido como la cifra de FGe, permaneció como predictor independiente de mayor riesgo de mortalidad. También permanecieron como predictores independientes de mayor riesgo de mortalidad a 12 meses la puntuación en el Índice de Charlson, la presencia de una FEVI < 40% y la ausencia de prescripción de tratamiento con fármacos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) al alta.

La presencia de ERC previa al ingreso por un primer episodio de IC se asoció a un mayor riesgo de mortalidad a un año en el análisis univariante de regresión logística binaria. No obstante, tras el análisis multivariante, no permaneció como factor de riesgo independiente para mayor riesgo de mortalidad durante el primer año de seguimiento.

Discusión

Nuestro trabajo hace una aportación al papel pronóstico de la función renal en el momento del ingreso en pacientes hospitalizados por un primer episodio de IC. Observamos que la presencia de deterioro de función renal en el momento del ingreso es frecuente y que se asocia a un peor pronóstico durante el primer año de seguimiento.

En comparación con otras series de pacientes hospitalizados por un primer episodio de IC (tabla 4), nuestra cohorte presenta una tasa de mortalidad al año sensiblemente menor³¹⁻³⁵. Esta diferencia parece explicarse en buena parte por la menor edad media de los pacientes de nuestra cohorte y por su menor frecuencia de deterioro de función renal en el momento del ingreso.

En nuestro trabajo, la presencia de ERC previa al primer ingreso por IC se asoció a un mayor riesgo de mortalidad al año en el análisis univariante, si bien no permaneció como predictor independiente de mayor riesgo de mortalidad en el análisis multivariante ajustado por el resto de factores asociados a peor pronóstico. La presencia de ERC previa al ingreso por un primer episodio de IC se ha asociado a mayor mortalidad en el seguimiento a 30 días y un año en otros estudios³², así como a mayor mortalidad en un análisis de supervivencia³³.

Nuestro trabajo mostró un mayor riesgo de mortalidad a un año en pacientes que ingresan por un primer episodio de IC conforme disminuye la cifra de FGe en el momento del ingreso. Esta relación se observa también en otros trabajos que analizan el impacto pronóstico del deterioro de función renal en el momento del ingreso sobre la mortalidad en el primer año de seguimiento en pacientes que ingresan por un primer episodio de IC^{31,35}. El deterioro de función renal en el momento del ingreso se ha asociado a mayor mortalidad a corto y medio plazo en otros trabajos de pacientes ingresados por un episodio de descompensación de IC, aunque no se tratara del primer episodio^{12,14-16,36}.

En nuestra cohorte, la presencia de HTA, síndrome metabólico y diabetes mellitus, así como una mayor cifra de potasio sérico al ingreso y una menor cifra de hemoglobina sérica al ingreso, fueron predictores independientes de una menor tasa de FGe en el momento del ingreso. Estas asociaciones se han observado en otros estudios³⁵⁻³⁷. La relación entre una mayor estancia media y una menor cifra de FGe en el momento del ingreso también se ha observado en otras series de pacientes ingresados por su primer episodio de IC³⁵.

Además del grado de insuficiencia renal en el momento del ingreso, el resto de los parámetros que permanecieron como predictores independientes de mortalidad a un año en nuestro estudio ya habían sido identificados como factores pronósticos de mayor riesgo de mortalidad en pacientes con un primer episodio de IC. Así, el índice de Charlson^{38,39}, una menor cifra de FEVI en el momento del diagnóstico⁴⁰ y la ausencia de tratamiento con IECA al alta⁴¹ han sido identificados como factores predictores de mayor riesgo de mortalidad durante el seguimiento de pacientes ingresados por un primer episodio de IC.

Se observa en nuestro trabajo que el deterioro de función renal en el momento del ingreso se asocia a una mayor estancia hospitalaria, lo que supone un aumento de los costes de la hospitalización por un primer episodio de IC, siendo la IC una enfermedad que requiere un 2% del gasto sanitario público español⁵.

Entre las limitaciones de nuestro estudio, destacan la antigüedad de la cohorte reclutada y la existencia de un grupo de pacientes en los que no se pudo determinar el mecanismo fisiopatológico de la IC. Se trataba de un grupo de pacientes de edad más avanzada, mayor carga de comorbilidad y mayor grado de dependencia. Nuestra cohorte fue reclutada en un momento histórico en el que la disponibilidad de péptidos natriuréticos era muy escasa. Aunque se comprobó que cada caso cumplía los criterios diagnósticos de Framingham, la ausencia de determinación de péptidos natriuréticos supone una limitación por el posible riesgo de error diagnóstico en algunos casos.

Tabla 2 Análisis multivariante de regresión lineal para estimar variación en cifra de filtrado glomerular estimado al ingreso

	Coefficiente	Estadístico t	p
Estancia media (por aumento de un día)	-0,39	-3,23	0,001
Edad media (por aumento de un año)	-0,23	-1,27	0,20
Sexo (mujer)	3,61	0,88	0,37
IABVD	-3,67	-0,56	0,57
IAIVD	7,54	1,26	0,20
Hábito enólico	-0,48	-1,35	0,17
Hipertensión arterial	-11,13	-2,86	0,004
Síndrome metabólico	-14,68	-2,40	0,01
Diabetes mellitus	-8,94	-2,21	0,02
EPOC	7,86	1,94	0,053
Anemia	0,21	0,04	0,96
Puntuación índice de Charlson	-0,68	-0,77	0,44
Puntuación CHA ₂ DS ₂ -VASc	-2,42	-1,10	0,27
Edemas en MMII	-2,24	-0,73	0,46
K ⁺ (por aumento de 1 mEq/l)	-8,24	-3,87	< 0,001
Hb (por aumento de 1 gr/dl)	3,04	2,66	0,008
FEVI < 40% vs. > 40%	-5,49	-1,38	0,16

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; Hb: hemoglobina sérica al ingreso; IABVD: independiente actividades básicas de la vida diaria; IAIVD: independiente actividades instrumentales de la vida diaria; K⁺: potasio sérico al ingreso; MMII: miembros inferiores.

Tabla 3 Análisis univariante y multivariante de regresión logística binaria para mortalidad a un año tras el ingreso

Variable	Análisis univariante		Análisis multivariante	
	OR	p	OR	p
Edad (aumento un año)	1,04	< 0,001		
Sexo femenino	1,009	0,96		
IABVD	0,22	< 0,001		
IAIVD	0,22	< 0,001		
Clase funcional NYHA				
NYHA I	Referencia			
NYHA II	1,64	0,07		
NYHA III	1,76	0,06		
NYHA IV	0,86	0,79		
Diabetes mellitus	1,42	0,11		
ERC	2,65	< 0,001		
Hiponatremia	1,39	0,23		
Anemia	2,01	0,002		
Índice de Charlson	1,36	< 0,001	1,26	0,001
Escala CHA ₂ DS ₂ -VASc	1,37	< 0,001		
Hb (aumento 1 g/dl)	0,83	< 0,001		
Filtrado glomerular estimado				
> 90 ml/min/1,73 m ²	Referencia		Referencia	
> 60-90 ml/min/1,73 m ²	2,39	0,02	2,59	0,02
30-60 ml/min/1,73 m ²	4,01	< 0,001	3,25	0,008
< 30 ml/min/1,73 m ²	6,91	< 0,001	5,13	0,004
Sodio (aumento 1 mEq/l)	0,95	0,03		
Glucemia (aumento 1mg/dl)	1,002	0,10		
FEVI < 40% vs. > 40%	2,19	0,01	3,005	0,002
Tratamiento betabloqueante	0,47	0,006		
Tratamiento IECA	0,53	0,006	0,52	0,01

ERC: enfermedad renal crónica; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; Hb: hemoglobina; IABVD: independiente actividades básicas de la vida diaria; IAIVD: independiente actividades instrumentales de la vida diaria; IC del 95%: intervalo de confianza del 95%; IECA: inhibidor enzima convertidora de angiotensina; OR: odds ratio.

Tabla 4 Comparación de nuestros resultados con los publicados en otras series de pacientes ingresados por un primer episodio de IC

	Corrao et al. ³¹	Jong et al. ³²	Omersa et al. ³³	Tribouilloy et al. ³⁴	Formiga et al. ³⁵	Torralba et al.
País	Italia	Canadá	Eslovenia	Departamento de Somme (Francia)	Barcelona (España)	Madrid y Sevilla (España)
Año	2011	1994-1997	2008-2012	2000	2013-2014	2003-2006
Población del estudio	Supervivientes \geq 50 años a 1. ^{er} ingreso por IC	1. ^{er} ingreso por IC	Pacientes \geq 65 años con 1. ^{er} ingreso por IC	1. ^{er} ingreso por IC	Pacientes \geq 50 años con 1. ^{er} ingreso por IC	1. ^{er} ingreso por IC
Tamaño muestral	13.171	38.702	36.824	735	985	600
Edad media, años	79,3		80	75	78,4	73,6
Prevalencia ERC previa		6,5%	14,3%			12,5%
FGe medio al ingreso, en ml/min/1,73 m ²				59,3	60,5	73,5
Pacientes con FGe < 60 ml/min/1,73 m ²					52,3%	37,7%
Mortalidad a 30 días	4,7%	11,6%	5,3%		8,8%	6,5%
Mortalidad al año	22,6%	33,1%	24,9%	23%	25,4%	16,3%

ERC: enfermedad renal crónica; FGe: filtrado glomerular estimado; IC: insuficiencia cardíaca.

Conclusiones

En pacientes ingresados por un primer episodio de IC, la presencia de deterioro de función renal en el momento del ingreso se asocia a un mayor riesgo de mortalidad durante el primer año de seguimiento.

Una mayor puntuación en el índice de Charlson, una FEVI < 40% y la ausencia de tratamiento con IECA fueron también predictores independientes de mayor riesgo de mortalidad durante el primer año de seguimiento en nuestra cohorte de pacientes ingresados por un primer episodio de IC.

La presencia de HTA, síndrome metabólico y diabetes mellitus previamente al diagnóstico de IC fueron predictores independientemente asociados a una peor cifra de FGe en el momento del ingreso en nuestro estudio.

Financiación

El presente trabajo ha sido financiado por el Fondo de Investigaciones Sanitarias del Instituto de Salud Carlos III (beca FIS número PI07/0945), que no ha participado en el diseño del estudio, la recolección, análisis e interpretación de datos ni en la redacción del artículo ni en la decisión de enviarlo para su publicación.

Conflicto de intereses

No se declara ninguno.

Bibliografía

1. Anguita-Sánchez M, Crespo-Leiro MG, de Teresa-Galván E, Jiménez-Navarro M, Alonso-Pulpón L, Muñoz-García J. Prevalencia de la insuficiencia cardíaca en la población general española mayor de 45 años Estudio PRICE. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:1041–9.
2. González-Juanatey JR, Alegría-Ezquerria E, Bertoméu-Martínez V, Conthe-Gutiérrez P, de Santiago-Nocito A, Zsolt-Fradera I. Insuficiencia cardíaca en consultas ambulatorias: comorbilidades y actuaciones diagnóstico-terapéuticas por diferentes especialistas. Estudio EPISERVE. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:611–9.
3. Cosin-Aguilar J. La insuficiencia cardíaca en el siglo XXI. Epidemiología y sus consecuencias económicas. *Cir Cardiov*. 2011;18:83–9.
4. Sayago-Silva I, García-López F, Segovia-Cubero J. Epidemiología de la insuficiencia cardíaca en España en los últimos 20 años. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66:649–56.
5. Segovia-Cubero J. Los números de la insuficiencia cardíaca: una oportunidad para mejorar. *Rev Clin Esp*. 2013;213:25–7.
6. Goldberg RJ, Ciampa J, Lessard D, Meyer TE, Spencer FA. Long-term survival after heart failure. *Arch Intern Med*. 2007;167:490–6.
7. Henkel DM, Redfield MM, Weston SA, Gerber Y, Roger VL. Death in heart failure: A community perspective. *Circ Heart Fail*. 2008;1:91–7.
8. Tribouilloy C, Rusinaru D, Mahjoub H, Soulière V, Lévy F, Peltier M, et al. Prognosis of heart failure with preserved ejection fraction: A 5 year prospective population-based study. *Eur Heart J*. 2008;29:339–47.
9. Hermida-Ameijeiras A, Pazo-Núñez M, de la Fuente-Cid R, Lado-Lado FL, Hernández-Fernández L, Rodríguez-López I. Factores epidemiológicos asociados a la hospitalización por descompensación de insuficiencia cardíaca. *An Med Interna*. 2008;25:256–61.
10. Pons F, Lupón J, Urrutia A, González B, Crespo E, Díez C, et al. Mortalidad y causas de muerte en pacientes con insuficiencia cardíaca: experiencia de una unidad especializada multidisciplinaria. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63:303–14.
11. McAlister FA, Stewart S, Ferrua S, McMurray JJ. Multidisciplinary strategies for the management of heart failure patients at high risk for admission. A systematic review of randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:810–9.
12. Novack V, Pencina M, Zahger D, Fuchs L, Nevzorov R, Jotkowitz A, et al. Routine laboratory results and thirty day and one-year mortality risk following hospitalization with acute decompensated heart failure. *PLoS One*. 2010;5:e12184.
13. Miró Ó, Rossello X, Gil V, Martín-Sánchez FJ, Llorens P, Herrero-Puente P, et al. Predicting 30-day mortality for patients with acute heart failure in the Emergency Department. A cohort study. *Ann Intern Med*. 2017;167:698–705.
14. Hillege HL, Nitsch D, Pfeffer MA, Swedberg K, McMurray JJ, Yusuf S, et al. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. *Circulation*. 2006;113:671–8.
15. Casado J, Montero M, Formiga F, Carrera M, Urrutia A, Arévalo JC, et al. Clinical characteristics and prognostic influence of renal dysfunction in heart failure patients with preserved ejection fraction. *Eur J Intern Med*. 2013;24:677–83.
16. McAlister FA, Ezekowitz J, Tonelli M, Armstrong PW. Renal insufficiency and heart failure. Prognostic and therapeutic implications from a prospective cohort study. *Circulation*. 2004;109:1004–9.
17. Mahon NG, Blackstone EH, Francis GS, Starling RC, Young JB, Lauer MS. The prognostic value of estimated creatinine clearance alongside functional capacity in ambulatory patients with chronic congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:1106–13.
18. Lee DS, Austin PC, Rouleau JL, Liu PP, Naimark D, Tu JV. Predicting mortality among patients hospitalized for heart failure. Derivation and validation of a clinical model. *JAMA*. 2003;290:2581–7.
19. Brophy JM, Dagenais GR, McSherry F, Williford W, Yusuf S. A multivariate model for predicting mortality in patients with heart failure and systolic dysfunction. *Am J Med*. 2004;116:300–4.
20. Kearney MT, Nolan J, Lee AJ, Brooksby PW, Prescott R, Shah AM, et al. A prognostic index to predict long-term mortality in patients with mild to moderate chronic heart failure stabilised on angiotensin converting enzyme inhibitors. *Eur J Heart Fail*. 2003;5:489–97.
21. Bouvy ML, Heerdink ER, Leufkens HGM, Hoes AW. Predicting mortality in patients with heart failure: A pragmatic approach. *Heart*. 2003;89:605–9.
22. Lee DS, Stitt A, Austin PC, Stukel TA, Schull MJ, Chong A, et al. Prediction of heart failure mortality in emergent care: A cohort study. *Ann Intern Med*. 2012;156:767–75.
23. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: The Framingham Study. *N Eng J Med*. 1971;285:1441–6.
24. Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: The Barthel Index. *Md State Med J*. 1965;14:61–5.
25. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: Self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist*. 1969;9:179–86.
26. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol*. 1994;47:1245–51.
27. Lip GYH, Nieuwlaar R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJGM. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based

Cómo citar este artículo: Torralba-Morón Á, et al. Función renal al ingreso como marcador pronóstico en pacientes hospitalizados por un primer episodio de insuficiencia cardíaca. Resultados del estudio PREDICE. *Rev Clin Esp*. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.rce.2019.10.003>

- approach: The euro heart survey on auricular fibrillation. *Chest*. 2010;137:263–72.
28. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D, Modification of Diet in Renal Disease Study Group. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: A new prediction equation. *Ann Intern Med*. 1999;130:461–70.
29. Gómez-de la Cámara A, Guerra-Vales JM, Magán-Tapia P, Andrés-Esteban E, Vázquez-Fernández del Pozo S, Calderón-Sandubete E, et al. Role of biological and non biological factors in congestive heart failure mortality: PREDICE-SCORE: A clinical prediction rule. *Cardiol J*. 2012;19:578–85.
30. Kleinbaum DG, Kupper LL, Muller KE. Variable reduction and factor analysis. Applied regression analysis and other multivariable methods. Boston: PWS-Kent; 1988. p. 595–640.
31. Corrao G, Ghirardi A, Ibrahim B, Merlino L, Maggioni AP. Short- and long-term mortality and hospital readmissions among patients with new hospitalization for heart failure: A population-based investigation from Italy. *Int J Cardiol*. 2015;181:81–7.
32. Jong P, Vowinckel E, Liu PP, Gong Y, Tu JV. Prognosis and determinants of survival in patients newly hospitalized for heart failure. *Arch Intern Med*. 2002;162:1689–94.
33. Omersa D, Lainscak M, Erzen I, Farkas J. Mortality and readmissions in heart failure: An analysis of 36,824 elderly patients from the Slovenian national hospitalization database. *Wien Klin Wochenschr*. 2016;128 Suppl 7:S512–8.
34. Tribouilloy C, Buiciuc O, Rusinaru D, Malaquin D, Lévy F, Peltier M. Long-term outcome after a first episode of heart failure. A prospective 7-year study. *Int J Cardiol*. 2010;140:309–14.
35. Formiga F, Moreno-González R, Chivite D, Casado J, Escrihuela-Vidal F, Corbella X. Clinical characteristics and one-year mortality according to admission renal function in patients with a first acute heart failure hospitalization. *Rev Port Cardiol*. 2018;37:159–65.
36. Waldum B, Westheim AS, Sandvik L, Flonaes B, Grundtvig M, Gullestad L, et al. Renal function in outpatients with chronic heart failure. *J Cardiac Fail*. 2010;16:374–80.
37. Forman DE, Butler J, Wang Y, Abraham WT, O'Connor CM, Gottlieb SS, et al. Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43: 61–7.
38. Oudejans I, Mosterd A, Zuithoff NP, Hoes AW. Comorbidity drives mortality in newly diagnosed heart failure: A study among geriatric outpatients. *J Cardiac Fail*. 2012;18:47–52.
39. Formiga F, Moreno-González R, Chivite D, Franco J, Montero A, Corbella X. High comorbidity, measured by the Charlson Comorbidity Index, associates with higher 1-year mortality risk in elderly patients experiencing a first acute heart failure hospitalization. *Aging Clin Exp Res*. 2018;30:927–33.
40. Quirós López R, García Alegría J, Martín Escalante MD, Trujillo Santos J, Villena Ruiz MA, Perea Milla E. Factores pronósticos y supervivencia a largo plazo tras el diagnóstico inicial de insuficiencia cardíaca. *Med Clin (Barc)*. 2012;138:602–8.
41. Tuppin P, Cuerq A, de Peretti C, Fagot-Campagna A, Danchin N, Juillière Y, et al. Two-year outcome of patients after a first hospitalization for heart failure: A national observational study. *Arch Cardiovasc Dis*. 2014;107:158–68.